

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Z AS

POWERED BY Dialog

---

## **CYCLIC NITROGEN-CONTAINING DERIVATIVE**

**Publication Number:** 2003-155285 (JP 2003155285 A) , May 27, 2003

### **Inventors:**

TAKAHASHI TOSHIYA  
IMAOKA TAKAYUKI  
KANAE MASAATSU  
KANEKO MASAYUKI  
FUNAHASHI MIYUKI  
KOZONO HIDEKI  
MORIHIRA KOICHIRO  
INAMI HIROSHI  
KUBOTA KOICHI  
TAKARAKATA TATSUAKI  
TAKEUCHI MAKOTO

### **Applicants**

TORAY IND INC  
YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

**Application Number:** 2001-353369 (JP 20011353369) , November 19, 2001

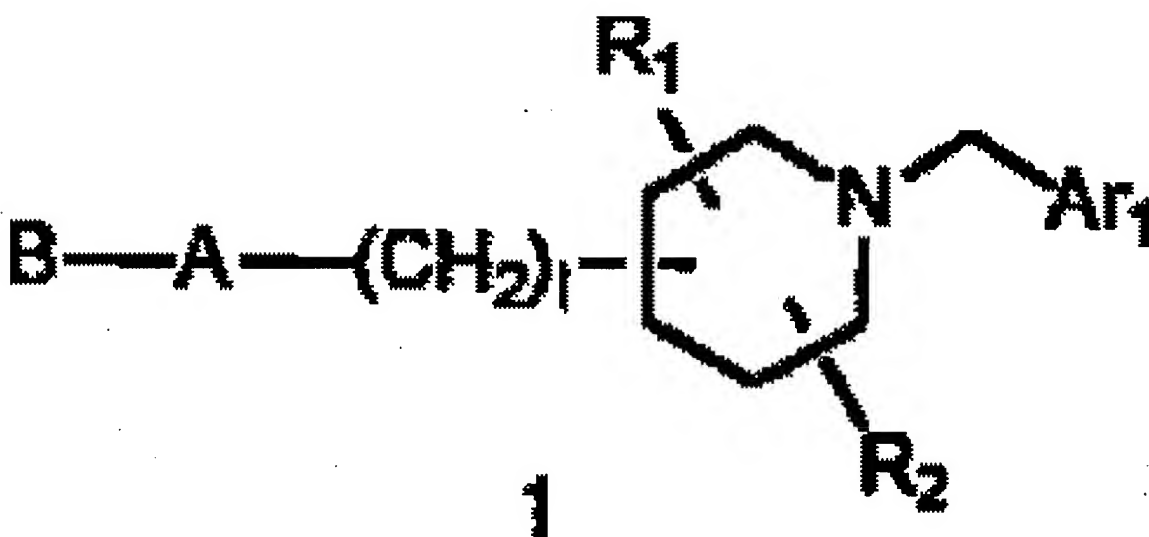
### **International Class:**

C07D-401/12  
A61K-031/439  
A61K-031/55  
A61K-031/551  
A61P-011/06  
A61P-017/00  
A61P-027/16  
A61P-037/08  
C07D-471/08

C07D-519/00

**Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a compound usable for treating various kinds of diseases associated with CCR3. **SOLUTION:** This compound is represented by formula 1 [wherein, 1 denotes an integer of 0-2; R1 and R2 denote each, e.g. hydrogen; A denotes, e.g. a nitrogen-containing bivalent group such as C(O)NH; Ar1 denotes, e.g. an aryl group such as phenyl group or naphthyl group; and B denotes a group, e.g. 4-(4-hydroxybenzoyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl group]. **COPYRIGHT:** (C)2003,JPO



JAPIO

© 2003 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

Dialog® File Number 347 Accession Number 7661426

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-155285

(P2003-155285A)

(43) 公開日 平成15年5月27日 (2003.5.27)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード <sup>8</sup> (参考)
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/439		A 6 1 K 31/439	4 C 0 6 5
31/55		31/55	4 C 0 7 2
31/551		31/551	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/06		A 6 1 P 11/06	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 35 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-353369(P2001-353369)

(22) 出願日 平成13年11月19日 (2001.11.19)

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 高橋 俊也

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社  
基礎研究所医薬研究所内

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

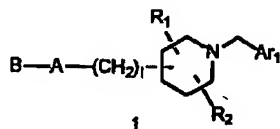
(54) 【発明の名称】 環状含窒素誘導体

(57) 【要約】

【課題】 CCR3が関与する種々の疾患の処置に用いることのできる化合物の提供。

【解決手段】 式1:

【化1】

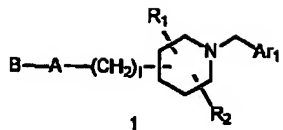


(式中、 $l$ は、0~2の整数、 $R_1$ 及び $R_2$ は、例えば水素、 $A$ は、例えば、 $-C(=O)NH-$ 等の窒素含有2価の基、 $Ar_1$ は、例えば、フェニル基、ナフチル基などのアリール基、 $B$ は、例えば、4-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル等の基を表す。)

## 【特許請求の範囲】

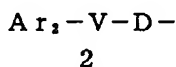
【請求項1】 式1:

【化1】



〔式中、 $l$ は、0～2の整数であり、 $R_1$ 及び $R_2$ は、独立して水素原子又は炭素数1～3の直鎖アルキル基を表し、あるいは $R_1$ と $R_2$ が一緒になって鎖員1～4の架橋を形成してもよく、 $A$ は、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{NR}_4-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_5)\text{NH}-$ 及び $-\text{C}(=\text{CHNO}_2)\text{NH}-$ から選択され、 $R_3$ 及び $R_4$ は、独立して水素原子又は炭素数1～3の直鎖アルキル基を表し、 $R_5$ は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOEt}$ 又は $-\text{COOMe}$ を表し、 $\text{Ar}_1$ は、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロ環基を表し、 $B$ は、1) 式2:

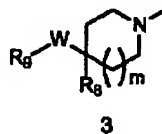
【化2】



〔式2中、 $D$ は、1～2個の窒素原子を含む飽和の7員環を表し、 $\text{Ar}_2$ は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を表し、 $V$ は、(i) 結合(但し、 $l=0$ で、かつ、 $A$ が $-\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{NR}_4-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3-$ 又は $-\text{NR}_3-$ の場合を除く)、(ii)  $-\text{C}(\text{O})-$ (但し、 $l=0$ で、かつ、 $\text{Ar}_2$ が無置換のフェニル基、又はハロゲン、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、フェニル( $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)基、 $\text{S}(\text{O})_2$ ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、カルボキシ基及び炭素数1～6のアルコキシカルボニル基から選ばれる置換基のみで置換されたフェニル基の場合、並びに $R_1$ 及び $R_2$ が水素原子、 $l$ が0又は1、 $A$ が $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3$ で、 $D$ が環原子である炭素原子で $A$ と結合し、1,2-ジイルとなるアゼパンの場合を除く)、(iii)  $-\text{NR}_3\text{C}(\text{O})-$ 、(iv)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3-$ 、(v)  $-\text{SO}_2-$ (但し、 $R_1$ 及び $R_2$ が水素原子、 $l$ が0又は1、 $A$ が $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3$ で、 $D$ が環原子である炭素原子で $A$ と結合し、1,2-ジイルとなるアゼパンの場合を除く)、(vi)  $-\text{OC}(\text{O})-$ 、(vii)  $-\text{CR}_6\text{R}_7\text{C}(\text{O})-$ ( $R_6$ 及び $R_7$ は、独立して水素原子又は炭素数1～3の直鎖アルキル基を表し(但し、 $R_6$ と $R_7$ がともに水素原子である場合を除く)、あるいは $R_6$ と $R_7$ がこれらの間に存在する炭素原子と一緒に3～6員環を形成してもよい)(但し、 $R_1$ 及び $R_2$ が水素原子、 $l$ が0又は1、 $A$ が $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3$ で、 $D$ が環原子である炭素原子で $A$ と結合し、1,2-ジイルとなるアゼパンの場合を除く)、(viii)  $-\text{NR}_3-$ (但し、 $l=0$ で、かつ、 $\text{Ar}_2$ が置換されていてもよいシクロアルキル基の場合を除く)、(ix) 炭素数1～3のアルキレン基(但し、 $l=0$ で、かつ、 $A$ が $-\text{NR}_3\text{C}(\text{O})\text{NR}_4-$

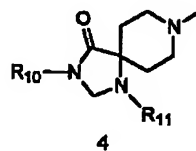
、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3-$ 又は $-\text{NR}_3-$ の場合を除く)、(x)  $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、(xi)  $-\text{CH}_2\text{NR}_3-$ (但し、 $l=0$ で、かつ、 $\text{Ar}_2$ が無置換のフェニル基又は無置換のシクロアルキル基の場合を除く)、(xii)  $-\text{NR}_3\text{S}(\text{O})_2-$ (但し、 $l=0$ で、かつ、 $\text{Ar}_2$ が無置換のフェニル基又は無置換のシクロアルキル基の場合を除く)又は(xiii)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_3-$ (但し、 $l=0$ で、かつ、 $\text{Ar}_2$ が無置換のフェニル基又は無置換のシクロアルキル基の場合を除く)で示される基を表す)で示される基、2) 式3:

【化3】



〔式3中、 $m$ は、0～2の整数であり、 $R_8$ 及び $R_9$ は、独立して炭素数1～3の直鎖アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロ環基を表し、 $W$ は、 $-\text{NR}_3-$ (但し、 $R_9$ が炭素数1～3の直鎖アルキル基の場合を除く)、イオウ原子、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ (但し、 $R_9$ が炭素数1～3の直鎖アルキル基の場合を除く)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ (但し、 $R_9$ が炭素数1～3の直鎖アルキル基の場合を除く)、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 又は $-\text{OC}(\text{O})-$ を表す)で示される基、又は3) 式4:

【化4】



〔式4中、 $R_{10}$ は、水素原子又は炭素数1～3の直鎖アルキル基を表し、 $R_{11}$ は、水素原子、炭素数1～3の直鎖アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロ環基を表す)で示される基を表す〕で示される環状含窒素誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 式1中、 $B$ が、式2(但し、 $\text{Ar}_2$ は、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ ( $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、炭素数1～3の直鎖アルキル基、炭素数1～3の直鎖アルコキシ基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHSO}_2$ ( $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、フェニル、フェニル( $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、シクロアルキル基、ヘテロ環基及びアリール基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい炭素数6～10の単環又は二環式アリール基、又はハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ ( $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-$



的な特徴から、ケモカインはC、CC、CXC及びCX3Cケモカインに分類されている。この中で、CCケモカインに属するeotaxin-1、eotaxin-2、MCP-3、MCP-4、RANTES等のケモカインは、好酸球に対する強い遊走活性やメディエーター遊離促進作用を有すると報告されている（例えば、N. Engl. J. Med. 第338巻、436-445頁、1998年）。白血球は、その細胞表面にケモカイン受容体を発現しており、ケモカインがその受容体と結合することによって白血球の遊走反応やメディエーター遊離反応が惹起される。好酸球表面にはCCR1及びCCR3とよばれるケモカイン受容体が発現しており、なかでもCCR3が好酸球のケモカイン応答にとって重要であることが知られている（J. Biol. Chem. 第270巻、16491-16494頁、1995年；J. Biol. Chem. 第271巻、7725-7730頁、1996年；J. Clin. Invest. 第99巻、178-184頁、1997年）。CCR3は好酸球の他、好塩基球やヘルパーT細胞タイプ2にも発現していることが報告されており（J. Clin. Invest. 第100巻、1137-1143頁、1997年；J. Exp. Med. 第185巻、2171-2176頁、1997年；Science 第277巻、2005-2007頁、1997年）、CCR3を介する白血球の反応を特異的に抑制する薬剤は、好酸球の主に関与する炎症性疾患、なかでもアレルギー性疾患に対する治療薬となり得ると考えられる。これを示唆する例として、抗CCR3抗体をマウスに投与することによって、血流及び組織中の好酸球が枯渇することが報告されている（J. Leukoc. Biol. 第65巻、846-853頁、1999年）ほか、CCR3のリガンドの一つであるeotaxinに対する中和抗体は、マウスやモルモットのアレルギー性炎症モデルにおいて好酸球の組織集積を抑制することが示されている（J. Clin. Invest. 第98巻、2332-2345頁、1996年；J. Exp. Med. 第185巻、758-790頁、1997年；J. Clin. Invest. 第100巻、1657-1666頁、1997年；J. Exp. Med. 第188巻、157-167頁、1998年）。現在までにCCR3阻害薬として数種の例が報告されている（例えば、WO 98/04554）。また、CCR3はエイズウイルス（HIV-1）が宿主細胞へ侵入する際のレセプターの一つであることが明らかとなっており、CCR3阻害薬は一部のHIV-1株の感染を予防する医薬品としても期待される（Cell 第85巻、1135-1148頁、1996年；Nature 第385巻、645-649頁、1997年）。これを示唆する例として、eotaxinがin vitroにおいて細胞株へのHIV-1の感染を防御することが示されている（Cell 第85巻、1135-1148頁、1996年）。更に、鼻茸（慢性副鼻腔炎）の組織抽出液中には活性化好酸球の浸潤が認められ、CCR3のリガンドであるeotaxin、eotaxin-2及びMCP-4が有意に増加している（J. Immunol. 第163巻、1545-1551頁、1999年）こと、RA患者の末梢血及び骨液中のCCR3陽性単核球が健常人と比べて有意に増加していることが明らかになっている（Arthritis Rheum. 第44巻、1022-1032頁、2001年）。

【0005】

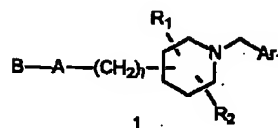
【発明が解決しようとする課題】本発明が解決しようとする課題は、CCR3阻害薬を見出すことによりリンパ球、好酸球、好塩基球などの白血球集積が原因となるアレルギー性炎症疾患の予防及び治療を可能とすることにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、特定の環状含窒素誘導体又はその薬学的に許容される塩が、CCR3阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

【0007】（1）式1：

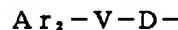
【化5】



【式中、1は、0～2の整数であり、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、独立して水素原子又は炭素数1～3の直鎖アルキル基を表し、あるいはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になって鎖員1～4の架橋を形成してもよく、Aは、-NR<sub>3</sub>C(O)NR<sub>4</sub>-、-NR<sub>3</sub>C(O)-、-C(O)NR<sub>3</sub>-、-C(O)O-、-C(O)-、-OC(O)-、-OC(O)NR<sub>3</sub>-、-NR<sub>3</sub>C(O)O-、-NR<sub>3</sub>-、-O-、-SO<sub>2</sub>NH-、-C(=NR<sub>5</sub>)NH-及び-C(=CHNO<sub>2</sub>)NH-から選択され、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、独立して水素原子又は炭素数1～3の直鎖アルキル基を表し、R<sub>5</sub>は、-CN、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-COOEt又は-COOMeを表し、Ar<sub>1</sub>は、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロ環基を表し、Bは、1）式2：

【0008】

【化6】



2

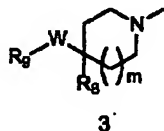
（式2中、Dは、1～2個の窒素原子を含む飽和の7員環を表し、Ar<sub>2</sub>は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を表し、Vは、(i) 結合（但し、1=0で、かつ、Aが-NR<sub>3</sub>C(O)NR<sub>4</sub>-、-C(O)NR<sub>3</sub>-又は-NR<sub>3</sub>-の場合を除く）、(ii) -C(O)-（但し、1=0で、かつ、Ar<sub>2</sub>が無置換のフェニル基、又はハロゲン、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、フェニル（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル）基、S(O)<sub>2</sub>（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル）基、C(O)NH<sub>2</sub>、カルボキシ基及び炭素数1～6のアルコキシカルボニル基から選ばれる置換基のみで置換されたフェニル基の場合、並びにR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が水素原子、1が0又は1、Aが-C(O)NR<sub>3</sub>で、Dが環原子である炭素原子でAと結合し、1,2-ジイルとなるアゼパンの場合を除く）、(iii) -NR<sub>3</sub>C(O)-、(iv) -C(O)NR<sub>3</sub>-、(v) -SO<sub>2</sub>-（但し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が水素原子、1が0又は1、Aが-C(O)NR<sub>3</sub>で、Dが環原子である炭素原子でAと結合し、1,2-ジ



ルとなるアゼパンの場合を除く)、(vi)  $-OC(O)-$ 、(vii)  $-CR_6R_7C(O)-$  ( $R_6$ 及び $R_7$ は、独立して水素原子又は炭素数1~3の直鎖アルキル基を表し(但し、 $R_6$ と $R_7$ がともに水素原子である場合を除く)、あるいは $R_6$ と $R_7$ がこれらの間に存在する炭素原子と一緒に3~6員環を形成してもよい)(但し、 $R_1$ 及び $R_2$ が水素原子、1が0又は1、Aが $-C(O)NR_3$ で、Dが環原子である炭素原子でAと結合し、1,2-ジイルとなるアゼパンの場合を除く)、(viii)  $-NR_3-$  (但し、1=0で、かつ、 $Ar_2$ が置換されていてもよいシクロアルキル基の場合を除く)、(ix) 炭素数1~3のアルキレン基 (但し、1=0で、かつ、Aが $-NR_3C(O)NR_4-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 又は $-NR_3-$ の場合を除く)、(x)  $-CH_2O-$ 、(xi)  $-CH_2NR_3-$  (但し、1=0で、かつ、 $Ar_2$ が無置換のフェニル基又は無置換のシクロアルキル基の場合を除く)、(xii)  $-NR_3S(O)_2-$  (但し、1=0で、かつ、 $Ar_2$ が無置換のフェニル基又は無置換のシクロアルキル基の場合を除く)又は(xiii)  $-S(O)_2NR_3-$  (但し、1=0で、かつ、 $Ar_2$ が無置換のフェニル基又は無置換のシクロアルキル基の場合を除く)で示される基を表す)で示される基、2)式3:

【0009】

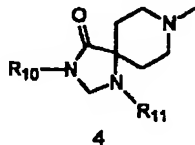
【化7】



(式3中、 $m$ は、0～2の整数であり、 $R_9$ 及び $R_9$ は、独立して炭素数1～3の直鎖アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロ環基を表し、 $W$ は、 $-NR_9-$ （但し、 $R_9$ が炭素数1～3の直鎖アルキル基の場合を除く）、イオウ原子、 $-NHC(O)-$ （但し、 $R_9$ が炭素数1～3の直鎖アルキル基の場合を除く）、 $-C(O)NH-$ 、 $-CH_2O-$ （但し、 $R_9$ が炭素数1～3の直鎖アルキル基の場合を除く）、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(O)O-$ 又は $-OC(O)-$ を表す）で示される基、又は3)式4：

【0010】

【化8】



(式4中、 $R_{10}$ は、水素原子又は炭素数1~3の直鎖アルキル基を表し、 $R_{11}$ は、水素原子、炭素数1~3の直鎖アルキル基、置換されていてもよいアール基又は置換されていてもよいヘテロ環基を表す)で示される基を表す)で示される環状含窒素誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【0011】(2)式1中、Bが、式2(但し、Ar<sub>2</sub>は、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキ

[illegible]

$F_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(SO_2C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、フェニル、フェニル( $C_1-C_3 \text{ アルキル}$ )、シクロアルキル基、ヘテロ環基及びアリール基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい炭素数6~10の単環又は二環式アリール基；又はハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、炭素数1~3の直鎖アルキル基、炭素数1~3の直鎖アルコキシ基、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(SO_2C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、フェニル、フェニル( $C_1-C_3 \text{ アルキル}$ )、シクロアルキル基、ヘテロ環基及びアリール基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい、酸素原子、イオウ原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個含有する5~6員の単環又は二環式ヘテロ環基を表す)で示される基である前記(1)に記載の環状含窒素誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(3) 前記(1)又は(2)に記載の環状含窒素誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するCCR3阻害薬。

#### 【0012】

【発明の実施の形態】 前述のように、本発明の環状含窒素誘導体は前記式1で示される。本明細書中、「炭素数1~3の直鎖アルキル基」及び「 $C_1-C_3 \text{ アルキル}$ 」とは、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基を表し、「炭素数1~6のアルキル基」及び「 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 」とは、直鎖状又は分岐状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $n$ -ヘキシル基を表す。「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数3~8のシクロアルキル基であり、更に好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。「炭素数1~6のハロアルキル基」とは、直鎖状又は分岐状のハロアルキル基、例えばトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基を表す。「炭素数1~6のアルコキシ基」とは、直鎖状又は分岐状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、 $n$ -ペンチルオキシ基、 $n$ -ヘキシルオキシ基を表す。「炭素数1~6のハロアルコキシ基」とは、直鎖状又は分岐状のハロアルコキシ基、例えばトリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基を表す。「フェニル( $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ )基」とは、アルキル部分の炭素数が1~6であるフェニル置換-アルキル基、例えばベンジル基、フェネチル基を表す。「 $S(O)_2(C_1-C$

$_6 \text{ アルキル})$ 基」とは、アルキル部分の炭素数が1~6であるアルキル置換-スルホニル基、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基を表す。「炭素数1~6のアルコキシカルボニル基」とは、カルボニル炭素を含む炭素数が1~6であるアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基を表す。「ハロゲン」とは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ を表す。「アリール基」は、好ましくは炭素数6~14の単環~三環式アリール基であり、更に好ましくはフェニル基及びナフチル基である。「ヘテロ環基」とは、酸素原子、イオウ原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個含有する5~6員の単環~三環式ヘテロ環基であり、飽和環、芳香環及びその部分的に水素化された環基を包含し、好ましくはピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリジル、ピロリル、チエニル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロフランニル、モルホリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、クロマニル基などである。「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロ環基」、「置換されていてもよいシクロアルキル環基」における置換基は、これらの基の置換基として用いることができる基であれば、特に制限はないが、好ましくはハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、炭素数1~3の直鎖アルキル基、炭素数1~3の直鎖アルコキシ基、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(SO_2C_1-C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、フェニル、フェニル( $C_1-C_3 \text{ アルキル}$ )、シクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基などから選ばれる基であり、これらの置換基を1~3個有していてもよい。

【0013】 式1中、1は、0~2の整数であり、 $R_1$ 及び $R_2$ は、独立して水素原子又は炭素数1~3の直鎖アルキル基、具体的には、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基を表し、あるいは $R_1$ と $R_2$ が一緒になって鎖員1~4の架橋、例えば炭素数1~4のアルキレン基(具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン)、又は前記炭素数1~4のアルキレン基中の少なくとも1つのメチレンが $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ に置換された2価の基を形成してもよく(この場合、 $R_1$ と $R_2$ が、これらが結合するピペリジン環と一緒にあって8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンなどの架橋環を形成する)、 $Al$ は、 $-NR_3C(O)NR_4-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NR_3-$ 、 $-NR_3C(O)O-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(=NR_5)NH-$ 及び $-C(=CHNO_2)$

NH-から選択され、 $R_3$ 及び $R_4$ は、独立して水素原子又は炭素数1~3の直鎖アルキル基、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基を表し、 $R_5$ は、-CN、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-COOEt (エトキシカルボニル) 又は-COOMe (メトキシカルボニル) を表し、 $Ar_1$ は、フェニル基、ヒドロキシ置換フェニル基、シアノ置換フェニル基、ニトロ置換フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換フェニル基、ナフチル基、ヒドロキシ置換ナフチル基、シアノ置換ナフチル基、ニトロ置換ナフチル基、ハロゲン置換ナフチル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換ナフチル基などの置換されていてもよいアリール基、又はチエニル基、フリル基、ピロリル基、インドリル基、キノリル基、ピペリジル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換チエニル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換フリル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換ピロリル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換インドリル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換キノリル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換ピペリジル基、ハロゲン置換チエニル基、ハロゲン置換フリル基、ハロゲン置換ピロリル基、ハロゲン置換インドリル基、ハロゲン置換キノリル基、ハロゲン置換ピペリジル基などの置換されていてもよいヘテロ環基を表す。

【0014】 $B_1$ は、1) 式2:

【化9】



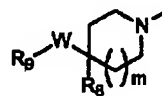
2

(式2中、 $D$ は、アゼパン、1,4-ジアゼパンなどの1~2個の窒素原子を含む飽和の7員環を表し、 $Ar_2$ は、フェニル基、ヒドロキシ置換フェニル基、シアノ置換フェニル基、ニトロ置換フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換フェニル基、ナフチル基、ヒドロキシ置換ナフチル基、シアノ置換ナフチル基、ニトロ置換ナフチル基、ハロゲン置換ナフチル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換ナフチル基などの置換されていてもよいアリール基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、インドリル基、キノリル基、ピペリジル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換チエニル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換フリル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換ピロリル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換インドリル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換キノリル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換ピペリジル基、ハロゲン置換チエニル基、ハロゲン置換フリル基、ハロゲン置換ピロリル基、ハロゲン置換インドリル基、ハロゲン置換キノリル基、ハロゲン置換ピペリジル基などの置換されていてもよいヘテロ環基、又はシクロペンチル基、シクロヘキシル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換シクロペンチル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換シクロヘキシル基、ハロゲン置換シクロペンチル基、ハロゲン置換シクロヘキシル基などの置換されていてもよいシクロアルキル基を表す。 $V$ は、(i) 結合 (但し、 $l=0$ で、かつ、 $A$ が- $NR_3C(O)NR_4$ -、- $C(O)NR_3$ -又は- $NR_3$ -の場合を除く)、(i i) - $C(O)$ - (但し、 $l=0$ で、かつ、 $Ar_2$ が無置換のフェニル基、又はハロゲン、ニトロ基、シアノ基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のハロアルキル基、炭素数1

~6のアルコキシ基、炭素数1~6のハロアルコキシ基、フェニル ( $C_1$ - $C_6$ アルキル) 基、 $S(O)_2$  ( $C_1$ - $C_6$ アルキル) 基、 $C(O)NH_2$ 、カルボキシ基及び炭素数1~6のアルコキシカルボニル基から選ばれる置換基のみで置換されたフェニル基の場合、並びに $R_1$ 及び $R_2$ が水素原子、 $l$ が0又は1、 $A$ が- $C(O)NR_3$ で、 $D$ が環原子である炭素原子で $A$ と結合し、1,2-ジイルとなるアゼパンの場合を除く)、(i ii) - $NR_3C(O)$ -、(iv) - $C(O)NR_3$ -、(v) - $SO_2$ - ( $R_1$ 及び $R_2$ が水素原子、 $l$ が0又は1、 $A$ が- $C(O)NR_3$ で、 $D$ が環原子である炭素原子で $A$ と結合し、1,2-ジイルとなるアゼパンの場合を除く)、(vi) - $OC(O)$ -、(vii) - $CR_6R_7C(O)$ - ( $R_6$ 及び $R_7$ は、独立して水素原子又は炭素数1~3の直鎖アルキル基、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基を表し (但し、 $R_6$ と $R_7$ がともに水素原子である場合を除く)、あるいは $R_6$ と $R_7$ がこれらの間に存在する炭素原子と一緒に3~6員環、具体的には、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環を形成してもよい) (但し、 $R_1$ 及び $R_2$ が水素原子、 $l$ が0又は1、 $A$ が- $C(O)NR_3$ で、 $D$ が環原子である炭素原子で $A$ と結合し、1,2-ジイルとなるアゼパンの場合を除く)、(viii) - $NR_3$ - (但し、 $l=0$ で、かつ、 $Ar_2$ が置換されていてもよいシクロアルキル基の場合を除く)、(i x) 炭素数1~3のアルキレン基、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、メチルエチレン (但し、 $l=0$ で、かつ、 $A$ が- $NR_3C(O)NR_4$ -、- $C(O)NR_3$ -又は- $NR_3$ -の場合を除く)、(x) - $CH_2O$ -、(xi) - $CH_2NR_3$ - (但し、 $l=0$ で、かつ、 $Ar_2$ が無置換のフェニル基又は無置換のシクロアルキル基の場合を除く)、(xii) - $NR_3S(O)_2$ - (但し、 $l=0$ で、かつ、 $Ar_2$ が無置換のフェニル基又は無置換のシクロアルキル基の場合を除く) 又は (xiii) - $S(O)_2NR_3$ - (但し、 $l=0$ で、かつ、 $Ar_2$ が無置換のフェニル基又は無置換のシクロアルキル基の場合を除く) で示される基、2) 式3:

【0015】

【化10】



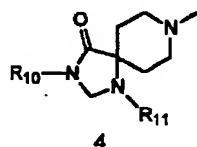
3

(式3中、 $m$ は、0~2の整数であり、 $W$ は、- $NR_3$ - (但し、 $R_9$ が炭素数1~3の直鎖アルキル基の場合を除く)、イオウ原子、-NHC(O)- (但し、 $R_9$ が炭素数1~3の直鎖アルキル基の場合を除く)、- $C(O)NH$ -、- $CH_2O$ - (但し、 $R_9$ が炭素数1~3の直鎖アルキル基の場合を除く)、- $SO_2NH$ -、- $C(O)O$ -又は- $OC(O)$ -を表し、 $R_6$ 及び $R_9$ は、独立してメチル基、エチル基、*n*-プロピル基の炭素数1~3の直鎖アルキル基、フェニル基、ヒドロキシ置換フェニル基、シアノ置換フェニル基、ニトロ置換フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル置換フェニル基、ナフチ

ル基、ヒドロキシ置換ナフチル基、シアノ置換ナフチル基、ニトロ置換ナフチル基、ハロゲン置換ナフチル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換ナフチル基などの置換されていてもよいアリール基、又はチエニル基、フリル基、ピロリル基、インドリル基、キノリル基、ピペリジル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換チエニル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換フリル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換ピロリル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換インドリル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換キノリル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換ピペリジル基、ハロゲン置換チエニル基、ハロゲン置換フリル基、ハロゲン置換ピロリル基、ハロゲン置換インドリル基、ハロゲン置換キノリル基、ハロゲン置換ピペリジル基などの置換されていてもよいヘテロ環基を表す)で示される基、又は3)式4:

【0016】

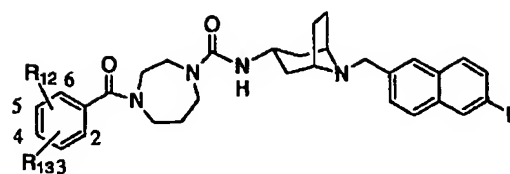
【化11】



(式4中、 $R_{10}$ は、水素原子又は炭素数1~3の直鎖アルキル基(具体的には、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基)を表し、 $R_{11}$ は、水素原子、炭素数1~3の直鎖アルキル基(具体的には、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基)、フェニル基、ヒドロキシ置換フェニル基、シアノ置換フェニル基、ニトロ置換フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換フェニル基、ナフチル基、ヒドロキシ置換ナフチル基、シアノ置換ナフチル基、ニトロ置換ナフチル基、ハロゲン置換ナフチル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換ナフチル基などの置換されていてもよいアリール基、又はチエニル基、フリル基、ピロリル基、インドリル基、キノリル基、ピペリジル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換チエニル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換フリル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換ピロリル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換インドリル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換キノリル基、 $C_1-C_6$ アルキル置換ピペリジル基、ハロゲン置換チエニル基、ハロゲン置換フリル基、ハロゲン置換ピロリル基、ハロゲン置換インドリル基、ハロゲン置換キノリル基、ハロゲン置換ピペリジル基などの置換されていてもよいヘテロ環基を表す)で示される基を表す。本発明の化合物としては、例えば、表1~22に示す化合物が挙げられる。

【0017】

【表1】



No.	$R_{12}$	$R_{13}$
1	2-F	3-OH
2	2-Br	3-OH
3	2-Cl	3-OH
4	2-OH	3-OH
5	2-CN	3-OH
6	2-CF <sub>3</sub>	3-OH
7	2-OCF <sub>3</sub>	3-OH
8	2-Me	3-OH
9	2-OMe	3-OH
10	2-NH <sub>2</sub>	3-OH
11	2-NO <sub>2</sub>	3-OH
12	2-SO <sub>2</sub> Me	3-OH
13	2-NHMe	3-OH
14	2-NMe <sub>2</sub>	3-OH
15	2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3-OH
16	2-NHSO <sub>2</sub> Me	3-OH
17	2-COOH	3-OH
18	2-COOMe	3-OH
19	H	3-OH
20	2-F	4-OH
21	2-Br	4-OH
22	2-Cl	4-OH
23	2-OH	4-OH
24	2-CN	4-OH
25	2-CF <sub>3</sub>	4-OH
26	2-OCF <sub>3</sub>	4-OH
27	2-Me	4-OH
28	2-OMe	4-OH
29	2-NH <sub>2</sub>	4-OH
30	2-NO <sub>2</sub>	4-OH
31	2-SO <sub>2</sub> Me	4-OH
32	2-NHMe	4-OH
33	2-NMe <sub>2</sub>	4-OH

34	2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-OH
35	2-NHSO <sub>2</sub> Me	4-OH
36	2-COOH	4-OH
37	2-COOMe	4-OH
38	H	4-OH
39	2-F	5-OH
40	2-Br	5-OH
41	2-Cl	5-OH
42	2-OH	5-OH
43	2-CN	5-OH
44	2-CF <sub>3</sub>	5-OH
45	2-OCF <sub>3</sub>	5-OH
46	2-Me	5-OH
47	2-OMe	5-OH
48	2-NH <sub>2</sub>	5-OH
49	2-NO <sub>2</sub>	5-OH
50	2-SO <sub>2</sub> Me	5-OH
51	2-NHMe	5-OH
52	2-NMe <sub>2</sub>	5-OH
53	2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5-OH
54	2-NHSO <sub>2</sub> Me	5-OH
55	2-COOH	5-OH
56	2-COOMe	5-OH
57	2-F	6-OH
58	2-Br	6-OH
59	2-Cl	6-OH
60	2-OH	6-OH
61	2-CN	6-OH
62	2-CF <sub>3</sub>	6-OH
63	2-OCF <sub>3</sub>	6-OH
64	2-Me	6-OH
65	2-OMe	6-OH
66	2-NH <sub>2</sub>	6-OH
67	2-NO <sub>2</sub>	6-OH
68	2-SO <sub>2</sub> Me	6-OH
69	2-NHMe	6-OH
70	2-NMe <sub>2</sub>	6-OH
71	2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	6-OH
72	2-NHSO <sub>2</sub> Me	6-OH
73	2-COOH	6-OH
74	2-COOMe	6-OH
75	H	2-OH
76	3-F	2-OH
77	3-Br	2-OH
78	3-Cl	2-OH

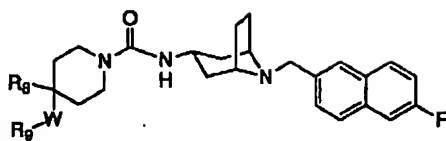
79	3-CN	2-OH
80	3-CF <sub>3</sub>	2-OH
81	3-OCF <sub>3</sub>	2-OH
82	3-Me	2-OH
83	3-OMe	2-OH
84	3-NH <sub>2</sub>	2-OH
85	3-NO <sub>2</sub>	2-OH
86	3-SO <sub>2</sub> Me	2-OH
87	3-NHMe	2-OH
88	3-NMe <sub>2</sub>	2-OH
89	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-OH
90	3-NHSO <sub>2</sub> Me	2-OH
91	3-COOH	2-OH
92	3-COOMe	2-OH
93	3-F	4-OH
94	3-Br	4-OH
95	3-Cl	4-OH
96	3-OH	4-OH
97	3-CN	4-OH
98	3-CF <sub>3</sub>	4-OH
99	3-OCF <sub>3</sub>	4-OH
100	3-Me	4-OH
101	3-OMe	4-OH
102	3-NH <sub>2</sub>	4-OH
103	3-NO <sub>2</sub>	4-OH
104	3-SO <sub>2</sub> Me	4-OH
105	3-NHMe	4-OH
106	3-NMe <sub>2</sub>	4-OH
107	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-OH
108	3-NHSO <sub>2</sub> Me	4-OH
109	3-COOH	4-OH
110	3-COOMe	5-OH
111	3-F	5-OH
112	3-Br	5-OH
113	3-Cl	5-OH
114	3-OH	5-OH
115	3-CN	5-OH
116	3-CF <sub>3</sub>	5-OH
117	3-OCF <sub>3</sub>	5-OH
118	3-Me	5-OH
119	3-OMe	5-OH
120	3-NH <sub>2</sub>	5-OH
121	3-NO <sub>2</sub>	5-OH
122	3-SO <sub>2</sub> Me	5-OH
123	3-NHMe	5-OH

124	3-NMe <sub>2</sub>	5-OH
125	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5-OH
126	3-NHSO <sub>2</sub> Me	5-OH
127	3-COOH	5-OH
128	3-COOMe	5-OH
129	3-F	6-OH
130	3-Br	6-OH
131	3-Cl	6-OH
132	3-OH	6-OH
133	3-CN	6-OH
134	3-CF <sub>3</sub>	6-OH
135	3-OCF <sub>3</sub>	6-OH
136	3-Me	6-OH
137	3-OMe	6-OH
138	3-NH <sub>2</sub>	6-OH
139	3-NO <sub>2</sub>	6-OH
140	3-SO <sub>2</sub> Me	6-OH
141	3-NHMe	6-OH
142	3-NMe <sub>2</sub>	6-OH
143	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	6-OH
144	3-NHSO <sub>2</sub> Me	6-OH
145	3-COOH	6-OH
146	3-COOMe	6-OH
147	4-F	2-OH
148	4-Br	2-OH
149	4-Cl	2-OH
150	4-CN	2-OH
151	4-CF <sub>3</sub>	2-OH
152	4-OCF <sub>3</sub>	2-OH
153	4-Me	2-OH
154	4-OMe	2-OH
155	4-NH <sub>2</sub>	2-OH
156	4-NO <sub>2</sub>	2-OH
157	4-SO <sub>2</sub> Me	2-OH
158	4-NHMe	2-OH
159	4-NMe <sub>2</sub>	2-OH
160	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-OH
161	4-NHSO <sub>2</sub> Me	2-OH
162	4-COOH	2-OH
163	4-COOMe	2-OH
164	4-F	3-OH
165	4-Br	3-OH
166	4-Cl	3-OH
167	4-CN	3-OH
168	4-CF <sub>3</sub>	3-OH

169	4-OCF <sub>3</sub>	3-OH
170	4-Me	3-OH
171	4-OMe	3-OH
172	4-NH <sub>2</sub>	3-OH
173	4-NO <sub>2</sub>	3-OH
174	4-SO <sub>2</sub> Me	3-OH
175	4-NHMe	3-OH
176	4-NMe <sub>2</sub>	3-OH
177	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3-OH
178	4-NHSO <sub>2</sub> Me	3-OH
179	4-COOH	3-OH
180	4-COOMe	3-OH

【0018】

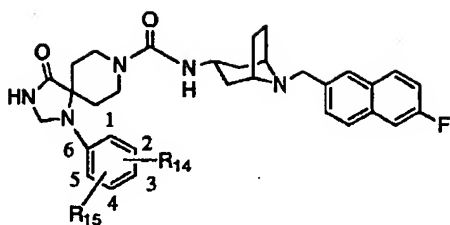
【表2】



No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	W
1	Ph	2-Cl-Ph	-NHCO-
2	Ph	2-Me-Ph	-NHCO-
3	Ph	2-OMe-Ph	-NHCO-
4	Ph	2-OH-Ph	-NHCO-
5	Ph	3-Cl-Ph	-NHCO-
6	Ph	3-Me-Ph	-NHCO-
7	Ph	3-OMe-Ph	-NHCO-
8	Ph	3-OH-Ph	-NHCO-
9	Ph	4-Cl-Ph	-NHCO-
10	Ph	4-Me-Ph	-NHCO-
11	Ph	4-OMe-Ph	-NHCO-
12	Ph	4-OH-Ph	-NHCO-

【0019】

【表3】



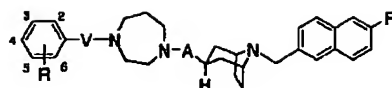
No.	R <sub>14</sub>	R <sub>15</sub>
1	2-F	H
2	2-Br	H
3	2-Cl	H
4	2-OH	H
5	2-CN	H
6	2-CF <sub>3</sub>	H
7	2-OCF <sub>3</sub>	H
8	2-Me	H
9	2-OMe	H
10	2-NH <sub>2</sub>	H
11	2-NO <sub>2</sub>	H
12	2-SO <sub>2</sub> Me	H
13	2-NHMe	H
14	2-NMe <sub>2</sub>	H
15	2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
16	2-NHSO <sub>2</sub> Me	H
17	2-COOH	H
18	2-COOMe	H
19	2-F	4-OH
20	2-Br	4-OH
21	2-Cl	4-OH
22	2-OH	4-OH
23	2-CN	4-OH
24	2-CF <sub>3</sub>	4-OH
25	2-OCF <sub>3</sub>	4-OH
26	2-Me	4-OH
27	2-OMe	4-OH
28	2-NH <sub>2</sub>	4-OH
29	2-NO <sub>2</sub>	4-OH
30	2-SO <sub>2</sub> Me	4-OH

31	2-NHMe	4-OH
32	2-NMe <sub>2</sub>	4-OH
33	2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-OH
34	2-NHSO <sub>2</sub> Me	4-OH
35	2-COOH	4-OH
36	2-COOMe	4-OH
37	2-F	5-OH
38	2-Br	5-OH
39	2-Cl	5-OH
40	2-OH	5-OH
41	2-CN	5-OH
42	2-CF <sub>3</sub>	5-OH
43	2-OCF <sub>3</sub>	5-OH
44	2-Me	5-OH
45	2-OMe	5-OH
46	2-NH <sub>2</sub>	5-OH
47	2-NO <sub>2</sub>	5-OH
48	2-SO <sub>2</sub> Me	5-OH
49	2-NHMe	5-OH
50	2-NMe <sub>2</sub>	5-OH
51	2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5-OH
52	2-NHSO <sub>2</sub> Me	5-OH
53	2-COOH	5-OH
54	2-COOMe	5-OH
55	2-F	6-OH
56	2-Br	6-OH
57	2-Cl	6-OH
58	2-OH	6-OH
59	2-CN	6-OH
60	2-CF <sub>3</sub>	6-OH
61	2-OCF <sub>3</sub>	6-OH
62	2-Me	6-OH
63	2-OMe	6-OH
64	2-NH <sub>2</sub>	6-OH
65	2-NO <sub>2</sub>	6-OH
66	2-SO <sub>2</sub> Me	6-OH
67	2-NHMe	6-OH
68	2-NMe <sub>2</sub>	6-OH
69	2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	6-OH
70	2-NHSO <sub>2</sub> Me	6-OH
71	2-COOH	6-OH
72	2-COOMe	6-OH
73	2-COOMe	6-OH
74	2-F	3-OH
75	2-Br	3-OH

76	2-Cl	3-OH
77	2-OH	3-OH
78	2-CN	3-OH
79	2-CF <sub>3</sub>	3-OH
80	2-OCF <sub>3</sub>	3-OH
81	2-Me	3-OH
82	2-OMe	3-OH
83	2-NH <sub>2</sub>	3-OH
84	2-NO <sub>2</sub>	3-OH
85	2-SO <sub>2</sub> Me	3-OH
86	2-NHMe	3-OH
87	2-NMe <sub>2</sub>	3-OH
88	2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3-OH
89	2-NHSO <sub>2</sub> Me	3-OH
90	2-COOH	3-OH
91	2-COOMe	3-OH

【0020】

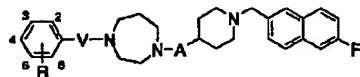
【表4】



No	R	V	A	No	R	V	A
1	2-NH <sub>2</sub>	CO	CONH	27	2-Cl	CH <sub>2</sub>	COO
2	3-NH <sub>2</sub>			28	3-Cl		
3	4-NH <sub>2</sub>			29	4-Cl		
4	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>			30	2-OH		
5	2-NMe <sub>2</sub>			31	3-NH <sub>2</sub>		
6	4-NHAc			32	4-Me		
7	3-MHSO <sub>2</sub> Me			33	2-CN		
8	2-CH <sub>2</sub> OH			34	3-OMe		
9	3-CH <sub>2</sub> COOH			35	4-NO <sub>2</sub>		
10	4-OCH <sub>2</sub> COOH			36	2-OH		
11	2-OH	NHCO		37	3-F	CO	
12	3-OH			38	4-Br		
13	4-OH			39	2-Cl		
14	2-Cl			40	2, 6-Cl		
15	3-Cl			41	2-CN		
16	4-Cl			42	2-Cl-5-OH		
17	2-CN	SO <sub>2</sub>		43	3-COOH	NHCO	
18	2-OH			44	4-Et		
19	3-CF <sub>3</sub>			45	2-CN		
20	2-CN			46	3-CF <sub>3</sub>		
21	3-CN	CH <sub>2</sub> CO		47	2-OH	SO <sub>2</sub>	
22	4-CN			48	2-CN		
23	2-OH			49	2-Cl		
24	2, 6-Cl			50	H	—	
25	2-Cl-5-OH			51	2, 6-Cl		
26	2-CN-6-OH			52	2-Cl-6-OH		

【0021】

【表5】

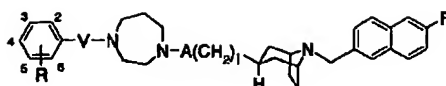



No	R	V	A	No	R	V	A
1	2-NH <sub>2</sub>	CO	CONH	27	2-Cl	CH <sub>2</sub>	COO
2	3-NH <sub>2</sub>			28	3-Cl		
3	4-NH <sub>2</sub>			29	4-Cl		
4	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>			30	2-OH		
5	2-NMe <sub>2</sub>			31	3-NH <sub>2</sub>		
6	4-NHAc			32	4-Me		
7	3-NHSO <sub>2</sub> Me			33	2-CF <sub>3</sub>	CO	
8	2-CH <sub>2</sub> OH			34	3-OMe		
9	3-CH <sub>2</sub> COOH			35	4-NO <sub>2</sub>		
10	4-OCH <sub>2</sub> COOH			36	2-OH		
11	2-OH	NHCO		37	3-F	CO	
12	3-OH			38	4-Br		
13	4-OH			39	2-Cl		
14	2-Cl			40	2, 6-Cl		
15	3-Cl			41	2-CN		
16	4-Cl	SO <sub>2</sub>		42	2-Cl-5-OH	NHCO	
17	2-CN			43	3-COOH		
18	2-OH			44	4-Et		
19	3-CF <sub>3</sub>			45	2-CN	SO <sub>2</sub>	
20	2-CN			46	3-CF <sub>3</sub>		
21	3-CN	47		2-OH			
22	4-CN	CH <sub>2</sub> CO		48	2-CN	-	
23	2-OH			49	2-Cl		
24	2, 6-Cl			50	H		
25	2-Cl-5-OH			51	2, 6-Cl		
26	2-CN-6-OH			52	2-Cl-6-OH		

【0022】

【表6】

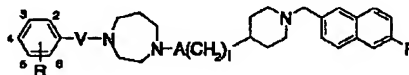





No	R	V	A	I	No	R	V	A	I				
1	2-Cl	CO	CONH	1	27	2-Cl	CO		0				
2	3-Cl				28	3-Cl							
3	4-Cl				29	4-Cl							
4	2-OH				30	2-OH							
5	3-NH <sub>2</sub>				31	3-NH <sub>2</sub>							
6	4-Me				32	4-Me							
7	2-CF <sub>3</sub>				33	2-CF <sub>3</sub>							
8	2-CN				34	2-CN							
9	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>			35	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>						
10	2-OH				36	2-OH							
11	3-F				37	3-F							
12	4-Br				38	4-Br							
13	2-Cl				39	2-Cl							
14	2, 6-Cl				40	2, 6-Cl							
15	2-CN				41	2-CN							
16	2-Cl-5-OH				42	2-Cl-5-OH							
17	3-COOH	SO <sub>2</sub>			43	3-COOH	SO <sub>2</sub>						
18	4-Et				44	4-Et							
19	2-CN				45	2-CN							
20	3-CF <sub>3</sub>				46	3-CF <sub>3</sub>							
21	2-OH	CH <sub>2</sub> CO			47	2-OH	CH <sub>2</sub> CO						
22	2-CN				48	2-CN							
23	2-Cl				49	2-Cl							
24	H				50	H							
25	2, 6-Cl	—			51	2, 6-Cl	—						
26	2-Cl-6-OH				52	2-Cl-6-OH							

【0023】

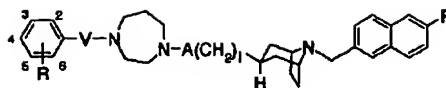
【表7】



No	R	V	A	I	No	R	Z	V	I				
1	2-Cl	CO	CONH	1	27	2-Cl	CO		0				
2	3-Cl				28	3-Cl							
3	4-Cl				29	4-Cl							
4	2-OH				30	2-OH							
5	3-NH <sub>2</sub>				31	3-NH <sub>2</sub>							
6	4-Me				32	4-Me							
7	2-CF <sub>3</sub>				33	2-CF <sub>3</sub>							
8	2-CN				34	2-CN							
9	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>			35	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>						
10	2-OH				36	2-OH							
11	3-F				37	3-F							
12	4-Br				38	4-Br							
13	2-Cl				39	2-Cl							
14	2, 6-Cl				40	2, 6-Cl							
15	3-CN				41	2-CN							
16	2-Cl-5-OH				42	2-Cl-5-OH							
17	2-COOH	SO <sub>2</sub>			43	3-COOH	SO <sub>2</sub>						
18	4-Et				44	4-Et							
19	2-CN				45	2-CN							
20	3-CF <sub>3</sub>				46	3-CF <sub>3</sub>							
21	2-OH	CH <sub>2</sub> CO			47	2-OH	CH <sub>2</sub> CO						
22	2-CN				48	2-CN							
23	2-Cl				49	2-Cl							
24	H				50	H							
25	2, 6-Cl	—			51	2, 6-Cl	—		1				
26	2-Cl-6-OH				52	2-Cl-6-OH							

【0024】

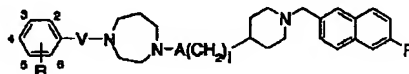
【表8】



No	R	V	A	I	No	R	V	A	I
1	4-NO <sub>2</sub>	CO	SO <sub>2</sub> NH	0	10	4-NO <sub>2</sub>	CO	CONH	2
2	2-OH				11	2-OH			
3	3-F				12	3-F			
4	4-Br				13	4-Br	SO <sub>2</sub>		
5	2-Cl	14			2-Cl				
6	2, 6-Cl	15			2, 6-Cl				
7	2-CN	CH <sub>2</sub>			16	2-CN	CH <sub>1</sub>		
8	2-Cl-5-OH				17	2-Cl-5-OH			
9	3-COOH				18	3-COOH			

【0025】

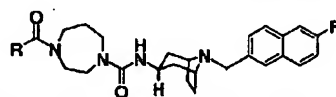
【表9】



No	R	V	A	I	No	R	V	A	I		
1	4-NO <sub>2</sub>	CO	SO <sub>2</sub> NH	0	10	4-NO <sub>2</sub>	CO	CONH	2		
2	2-OH				11	2-OH					
3	3-F				12	3-F					
4	4-Br				13	4-Br	SO <sub>2</sub>				
5	2-Cl	14			2-Cl						
6	2, 6-Cl	15			2, 6-Cl						
7	2-CN	CH <sub>2</sub>			16	2-CN	CH <sub>2</sub>				
8	2-Cl-5-OH				17	2-Cl-5-OH					
9	3-COOH				18	3-COOH					

【0026】





















【表10】



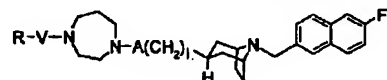
No	R	No	R	No	R	No	R	No	R
1		5		9		13		17	
2		6		10		14		18	
3		7		11		15		19	
4		8		12		16		20	























【0027】

【表11】

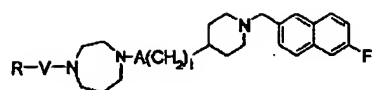
No	R	No	R	No	R	No	R	No	R
1		5		9		13		17	
2		6		10		14		18	
3		7		11		15		19	
4		8		12		16		20	

【表 12】



No	R	V	A	I	Cmp	R	V	A	I
1		CH <sub>3</sub>	COO	0	12		CH <sub>3</sub>	CONH	1
2					13				
3					14				
4					15				
5					16				
6					17				
7		CO			18		CO		
8					19				
9					20				
10					21				
11					22				

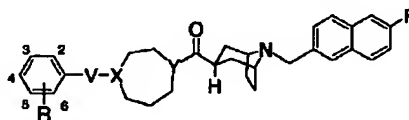
【表13】



No	R	V	A	1	No	R	V	A	1
1		CH <sub>2</sub>	COO	0	12		CH <sub>2</sub>	CONH	1
2					13				
8					14				
4					15				
5					16				
6		CO			17		CO		
7					18				
8					19				
9					20				
10					21				
11					22				

【0030】

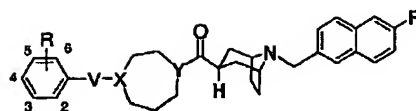
【表14】



No	R	V	X	Y	No	R	V	X	Y	
1	2-OH	NHCO	N	N	19	2-OH	CONH	CH	N	
2	3-NH <sub>2</sub>				20	3-NH <sub>2</sub>				
3	2-CN				21	2-CN				CH <sub>2</sub> NH
4	2-Cl	22			2-CN					
5	4-F	23			3-MeO	CH <sub>2</sub> O				
6	2,6-Cl	24			2-Cl					
7	2-CN	25			2-Cl	CH <sub>2</sub> O				
8	3-MeO	26			4-F					
9	2-Cl	27			2,6-Cl					SO <sub>2</sub> NH
10	2-OH	28			2-OH					
11	3-NH <sub>2</sub>	29			3-NH <sub>2</sub>	NH				
12	4-COOH	30			4-COOH					
13	2-Cl	31			2-Cl	OCO				
14	3-F	32			3-F					
15	2,6-Cl	33			4-Br					N
16	2-CN	34			2-CN					
17	3-Me	35			3-Me					
18	4-OMe	36			4-OMe					

【0031】

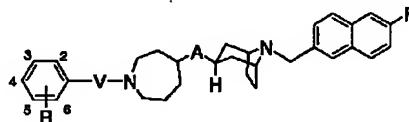
【表15】



No	R	V	X	Y	No	R	V	X	Y
1	2-OH	NHCO	N	N	19	2-OH	CONH	CH	N
2	3-NH <sub>2</sub>				20	3-NH <sub>2</sub>			
3	2-CN				21	2-CN			
4	2-Cl	22			2-CN	CH <sub>2</sub> NH			
5	4-F	23			3-MeO				
6	2, 6-Cl	24			2-Cl				
7	2-CN	25			2-Cl	CH <sub>2</sub> O			
8	3-MeO	26			4-F				
9	2-Cl	27			2, 6-Cl				
10	2-OH	CO			28	2-OH	SO <sub>2</sub> NH		
11	3-NH <sub>2</sub>				29	3-NH <sub>2</sub>			
12	4-COOH				30	4-COOH			
13	2-Cl	CH <sub>2</sub>			31	2-Cl	NH		
14	3-F				32	3-F			
15	2, 6-Cl				33	4-Br			
16	2-CN	SO <sub>2</sub>			34	2-CN	OCO	N	
17	3-Me				35	3-Me			
18	4-OMe				36	4-OMe			

【0032】

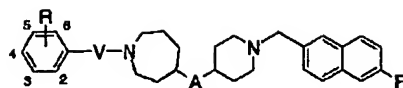
【表16】



No	R	V	A	No	R	V	A			
1	2-NH <sub>2</sub>	CO	CONH	27	2-Cl	CO	NHCO			
2	3-NH <sub>2</sub>			28	3-Cl					
3	4-NH <sub>2</sub>			29	4-Cl					
4	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>			30	2-OH					
5	2-NMe <sub>2</sub>			31	3-NH <sub>2</sub>					
6	4-NHAc			32	4-Me	CH <sub>2</sub>				
7	3-NHSO <sub>2</sub> Me			33	2-CN					
8	2-CH <sub>2</sub> OH			34	3-OMe					
9	3-CH <sub>2</sub> COOH			35	4-NO <sub>2</sub>					
10	4-ONH <sub>2</sub> COOH			36	2-OH					
11	2-OH	37		3-F	NHCO					
12	3-OH	38		4-Br						
13	4-OH	39		2-Cl						
14	2-Cl	40		2, 6-Cl						
15	3-Cl	41		2-CN						
16	4-Cl	42		2-Cl-5-OH	SO <sub>2</sub>					
17	2-CN	43		3-COOH						
18	2-OH	44		4-Et						
19	3-CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> CO	45	2-CN		NHCO		
20	2-CN				46	3-CF <sub>3</sub>				
21	3-CN				47	2-OH				
22	4-CN				48	4-CF <sub>3</sub>		SO <sub>2</sub>		
23	2-OH				49	2-CN				
24	2, 6-Cl				50	H				
25	2-Cl-5-OH				CH <sub>2</sub> CO	CONH		51	2, 6-Cl	-
26	2-CN-6-OH							52	2-Cl-6-OH	

【0033】

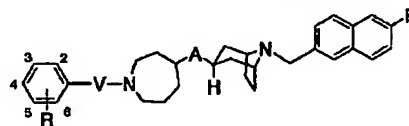
【表17】



No	R	V	A	No	R	V	A
1	2-NH <sub>2</sub>	CO	CONH	27	2-Cl	CO	NHCO
2	3-NH <sub>2</sub>			28	3-Cl		
3	4-NH <sub>2</sub>			29	4-Cl		
4	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>			30	2-OH		
5	2-NMe <sub>2</sub>			31	3-NH <sub>2</sub>		
6	4-NHAc			32	4-Me		
7	3-NHSO <sub>2</sub> Me			33	2-CN		
8	2-CH <sub>2</sub> OH			34	3-OMe	CH <sub>2</sub>	
9	3-CH <sub>2</sub> COOH			35	4-NO <sub>2</sub>		
10	4-OCH <sub>2</sub> COOH			36	2-OH		
11	2-OH	37		3-F	NICO		
12	3-OH	38		4-Br			
13	4-OH	39		2-Cl			
14	2-Cl	40		2, 6-Cl			
15	3-Cl	41		2-CN			
16	4-Cl	SO <sub>2</sub>		42	2-Cl-5-OH	SO <sub>2</sub>	
17	2-CN			43	3-COOH		
18	2-OH			44	4-Et		
19	3-CF <sub>3</sub>			45	2-CN		
20	2-CN	CH <sub>2</sub> CO		46	3-CF <sub>3</sub>		
21	3-CN			47	2-OH		
22	4-CN			48	4-CF <sub>3</sub>		
23	2-OH			49	2-CN		
24	2, 6-Cl			50	H		
25	2-Cl-5-OH			51	2, 6-Cl		
26	2-CN-6-OH			52	2-Cl-6-OH		

【0034】

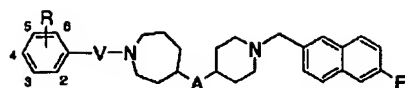
【表 18】



No	R	V	A	No	R	V	A
1	2-CF <sub>3</sub>	CO	CONH	27	2-CF <sub>3</sub>	CO	NHCOO
2	3-NH <sub>2</sub>			28	3-NH <sub>2</sub>		
3	2-CH <sub>2</sub> OH			29	2-CH <sub>2</sub> OH		
4	3-OMe			30	3-OMe		
5	4-NO <sub>2</sub>			31	4-NO <sub>2</sub>		
6	2-OH			32	2-OH		
7	3-F			33	3-F		
8	4-Br			34	4-Br		
9	2-Cl			35	2-Cl		
10	2, 6-Cl			36	2, 6-Cl		
11	3-CN			37	2-CN		
12	2-CN-6-OH			38	2-CN-6-OH		
13	2-Cl-5-OH			39	2-Cl-5-OH		
14	3-COOH			40	3-COOH		
15	H	41		H	—		
16	2, 6-Cl	42		2, 6-Cl			
17	2-Cl-6-OH	43		2-Cl-6-OH			
18	2-OH	SO <sub>2</sub>		44	2-OH	SO <sub>2</sub>	
19	4-CF <sub>3</sub>			45	4-CF <sub>3</sub>		
20	2-CN			46	2-CN		
21	H	CH <sub>2</sub>		47	H	CH <sub>2</sub>	
22	2-Cl			48	2-Cl		
23	2-OH			49	2-OH		
24	3-NH <sub>2</sub>			50	3-NH <sub>2</sub>		
25	4-Me			51	4-Me		
26	3-CN			52	2-CN		

【0035】

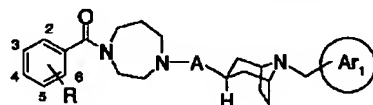
【表 19】


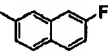




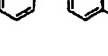





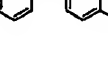


No	R	V	A	No	R	V	A		
1	2- $\text{CF}_3$	CO	OCONH	27	2- $\text{CF}_3$	CO	NHCOO		
2	3- $\text{NH}_2$			28	3- $\text{NH}_2$				
3	2- $\text{CH}_2\text{OH}$			29	2- $\text{CH}_2\text{OH}$				
4	3-OMe			30	3-OMe				
5	4- $\text{NO}_2$			31	4- $\text{NO}_2$				
6	2-OH			32	2-OH				
7	3-F			33	3-F				
8	4-Br			34	4-Br				
9	2-Cl			35	2-Cl				
10	2, 6-Cl			36	2, 6-Cl				
11	3-CN			37	2-CN				
12	2-CN-6-OH			38	2-CN-6-OH				
13	2-Cl-5-OH			39	2-Cl-5-OH				
14	3-COOH			40	3-COOH				
15	H	—	CONH	41	H	—	NHCOO		
16	2, 6-Cl			42	2, 6-Cl				
17	2-Cl-6-OH			43	2-Cl-6-OH				
18	2-OH			44	2-OH	SO <sub>2</sub>			
19	4- $\text{CF}_3$	45		4- $\text{CF}_3$					
20	2-CN	46		2-CN					
21	H	SO <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub>	47	H		CH <sub>2</sub>	
22	2-Cl				48	2-Cl			
23	2-OH				49	2-OH			
24	3- $\text{NH}_2$				50	3- $\text{NH}_2$			
25	4-Me				51	4-Me			
26	2-CN				52	2-CN			

【0036】

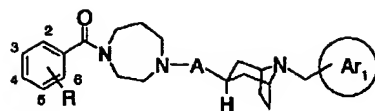
【表20】




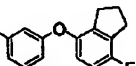



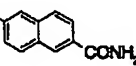

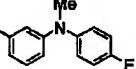

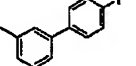

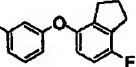

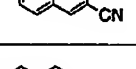
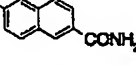


No	R	A	Ar <sub>1</sub>	No	R	A	Ar <sub>1</sub>	
1	3-NH <sub>2</sub>	CONH		29	3-NH <sub>2</sub>	CONH		
2	2-OH			30	2-OH			
3	2-Cl-4-OH			31	2-Cl-4-OH			
4	5-Cl-2-OH			32	5-Cl-2-OH			
5	3-COOH	COO		33	3-COOH	COO		
6	4-NH <sub>2</sub>			34	4-NH <sub>2</sub>			
7	2-CN			35	2-CN			
8	3-NH <sub>2</sub>			36	3-NH <sub>2</sub>	CONH		
9	2-OH	CONH		37	2-OH			
10	2-Cl-4-OH			38	2-Cl-4-OH			
11	5-Cl-2-OH			39	5-Cl-2-OH			
12	3-COOH	COO		40	3-COOH	COO		
13	4-NH <sub>2</sub>			41	4-NH <sub>2</sub>			
14	2-CN			42	2-CN			
15	3-NH <sub>2</sub>			43	3-NH <sub>2</sub>	CONH		
16	2-OH	CONH		44	2-OH			
17	2-Cl-4-OH			45	2-Cl-4-OH			
18	5-Cl-2-OH			46	5-Cl-2-OH			
19	3-COOH	COO		47	3-COOH	COO		
20	4-NH <sub>2</sub>			48	4-NH <sub>2</sub>			
21	2-CN			49	2-CN			
22	3-NH <sub>2</sub>			50	3-NH <sub>2</sub>	CONH		
23	2-OH	CONH		51	2-OH			
24	2-Cl-4-OH			52	2-Cl-4-OH			
25	5-Cl-2-OH			53	5-Cl-2-OH			
26	3-COOH	COO		54	3-COOH	COO		
27	4-NH <sub>2</sub>			55	4-NH <sub>2</sub>			
28	2-CN			56	2-CN			

【0037】

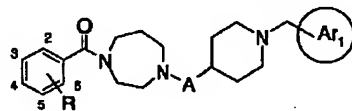
【表21】

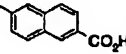
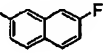
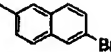
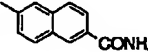
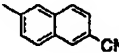
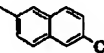
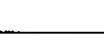

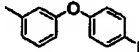

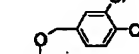


No	R	A	Ar <sub>1</sub>	No	R	A	Ar <sub>1</sub>
1	3-NH <sub>2</sub>	CONH		25	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
2	2-OH						
3	3-Me						
4	4-OMe						
5	3-NH <sub>2</sub>	CONH		29	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
6	2-OH						
7	3-Me						
8	4-OMe						
9	3-NH <sub>2</sub>	CONH		33	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
10	2-OH						
11	3-Me						
12	4-OMe						
13	3-NH <sub>2</sub>	CONH		37	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
14	2-OH						
15	3-NH <sub>2</sub>						
16	4-COOH						
17	3-NH <sub>2</sub>	CONH		41	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
18	2-OH						
19	3-Me						
20	4-OMe						
21	3-NH <sub>2</sub>	CONH		45	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
22	2-OH						
23	3-Me						
24	4-OMe						
				26	2-OH	COO	
				27	3-Me		
				28	4-OMe		
				30	2-OH		
				31	3-NH <sub>2</sub>	COO	
				32	4-COOH		
				34	2-OH		
				35	3-NH <sub>2</sub>		
				36	4-COOH	COO	
				38	2-OH		
				39	3-Me		
				40	4-OMe		
				42	2-OH	CONH	
				43	3-Me		
				44	4-OMe		
				46	2-OH		
				47	3-Me	COO	
				48	4-OMe		

【0038】

【表22】



No	R	A	Ar <sub>1</sub>	No	R	A	Ar <sub>1</sub>
1	3-NH <sub>2</sub>	CONH		31	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
2	2-OH			32	2-OH		
3	5-Cl-2-OH			33	5-Cl-2-OH		
4	3-COOH	COO		34	3-COOH	COO	
5	4-NH <sub>2</sub>			35	4-NH <sub>2</sub>		
6	2-CN			36	2-CN		
7	3-NH <sub>2</sub>	CONH		37	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
8	2-OH			38	2-OH		
9	5-Cl-2-OH			39	5-Cl-2-OH		
10	3-COOH	COO		40	3-COOH	COO	
11	4-NH <sub>2</sub>			41	4-NH <sub>2</sub>		
12	2-CN			42	2-CN		
13	3-NH <sub>2</sub>	CONH		43	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
14	2-OH			44	2-OH		
15	5-Cl-2-OH			45	5-Cl-2-OH		
16	3-COOH	COO		46	3-COOH	COO	
17	4-NH <sub>2</sub>			47	4-NH <sub>2</sub>		
18	2-CN			48	2-CN		
19	3-NH <sub>2</sub>	CONH		49	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
20	2-OH			50	2-OH		
21	5-Cl-2-OH			51	5-Cl-2-OH		
22	3-COOH	COO		52	3-COOH	COO	
23	4-NH <sub>2</sub>			53	4-NH <sub>2</sub>		
24	2-CN			54	2-CN		
25	3-NH <sub>2</sub>	CONH		55	3-NH <sub>2</sub>	CONH	
26	2-OH			56	2-OH		
27	5-Cl-2-OH			57	5-Cl-2-OH		
28	3-COOH	COO		58	3-COOH	COO	
29	4-NH <sub>2</sub>			59	4-NH <sub>2</sub>		
30	2-CN			60	2-CN		

以下に式1で示される化合物（以下、例えば「式1等で示される化合物」を単に「式1」等のように表すことがある）の製造法を示すが、各化合物の製造法は、それらに限定されるものではない。また、各種製造法において、

反応条件は以下に記載したものから適宜選択される。

【0039】本発明で用いる環状含窒素誘導体が1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、ジアステレオ異性体及び個々の光学異性体が存在し



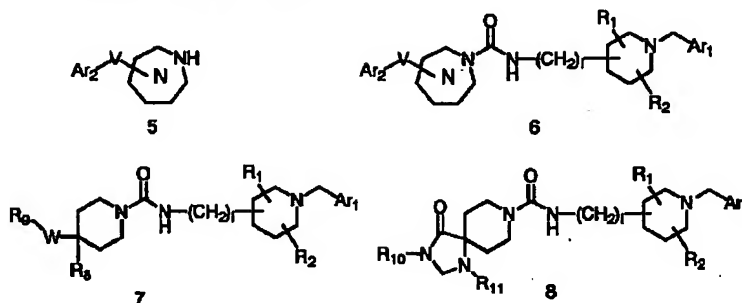
得るが、本発明はそれらすべてを用いることができる。  
製造法

式1中、Aが $-C(O)NR_3$ で、 $R_3$ が水素原子であり、Bが、  
(i) 式2で表され、Dの窒素原子のうち、少なくとも1  
個の窒素原子がAと結合している式5 (7員環内に記載さ

れているNは、もう1つの窒素が存在してもしなくても  
よいことを示す) で示される式6、(ii) 式3で示される  
式7、(iii) 式4で示される式8は、式5、9、10

【0040】

【化12】



【0041】

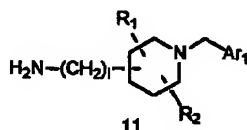
【化13】



をそれぞれ、ジクロロメタンやクロロホルムなどの溶媒  
中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンな  
どの3級アミン存在下、通常、0.5~2当量のジホスゲ  
ン、トリホスゲン、1,1-カルボニルジイミダゾールなど  
で処理した後、式11

【0042】

【化14】



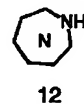
と反応させることにより製造できる。式5、9、10と式11  
との混合比率 (モル比) は特に限定されないが、通常  
1:1~1:2程度であり、通常、0~50℃程度の温度下で1  
~24時間程度反応させる。3級アミンの添加量は特に限  
定されないが、通常、ジホスゲン、トリホスゲン、1,1-  
カルボニルジイミダゾールに対して1~4当量程度であ  
る。

【0043】また、アセトニトリルやジクロロメタンな  
どの溶媒中、炭酸水素ナトリウム、3級アミンなどの塩  
基存在下、式11とクロロギ酸4-ニトロフェニルやクロロ  
ギ酸フェニルなどと反応させた後 (第1段階)、トリエ

チルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級ア  
ミン存在下、式5、9、10と反応させること (第2段階)  
によっても式6、7、8を製造できる。本製造方法の第1段  
階に用いる炭酸水素ナトリウムや3級アミンなどの塩基  
は、特に限定されないが、通常、クロロギ酸4-ニトロフ  
ェニルやクロロギ酸フェニルに対して1~4当量程度であ  
る。第2段階で用いる3級アミンの添加量は、特に限定さ  
れないが、通常、式11に対して1~3当量程度である。第  
1段階の式11とクロロギ酸4-ニトロフェニルやクロロギ  
酸フェニルとの反応温度は、特に限定されないが、0℃  
~室温程度であり、第2段階の反応温度は、クロロギ酸4  
-ニトロフェニルの場合、通常、0~50℃程度であり、ク  
ロロギ酸フェニルの場合、室温~加熱還流温度程度であ  
る。式5のうち、Vがカルボニル基であり、式12:

【0044】

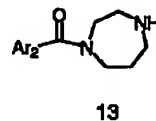
【化15】



が1,4-ジアゼパンで表される式13:

【0045】

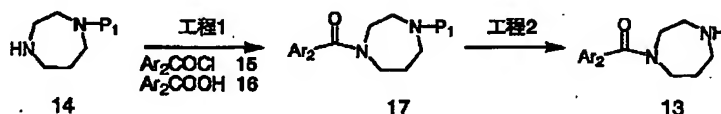
【化16】



は、下記の工程により製造することができる。

【0046】

【化17】



(式中、 $P_1$ は、窒素原子の保護基を表す。)

式14の $P_1$ は、窒素原子の保護基を表し、その保護基の種

類、及びその導入方法は、例えば、グリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」に記載されている。これらの反応条件に応じて適宜用いればよい。

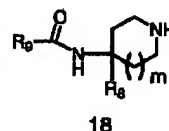
【0047】工程1は、式14と式15又は式16とを縮合する工程である。式15を用いる場合、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルアミンなどの3級アミン存在下、式14と式15を反応させることによって製造できる。式14と式15の反応は特に限定されないが、通常、0℃～室温程度の温度下で1～24時間程度反応させることにより行うことができる。式14と式15の混合比率 (モル比) は特に限定されないが、通常、1:1～1:2程度であり、また3級アミンの添加量は特に限定されないが、通常、式15に対して1～4当量程度である。式14と式16の反応では、通常、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジシクロペンチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (PyBop)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (Bop)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (WSC) などの縮合剤が用いられる。これら縮合

剤の添加量は特に限定されないが、通常、式16に対して1～3当量程度である。また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 等の添加剤を加えることが反応の進行に有利なことがある。

【0048】工程2は、窒素原子の保護基 $P_1$ を除去する工程である。その除去方法は、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」に記載されている。これらの反応条件に応じて適宜用いればよい。式9中、 $R_8$ が置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロ環基を表し、 $W$ が $-C(O)NH-$ 、 $R_9$ が炭素数1～3の直鎖アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロ環基である式18:

【0049】

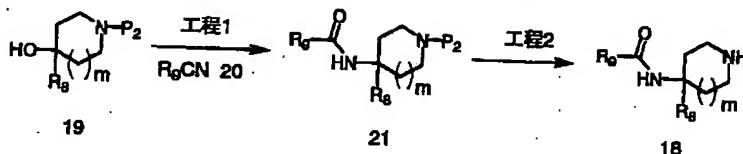
【化18】



は、下記の工程により製造することができる。

【0050】

【化19】



(式中、 $P_2$ は、窒素原子の保護基を表す。)

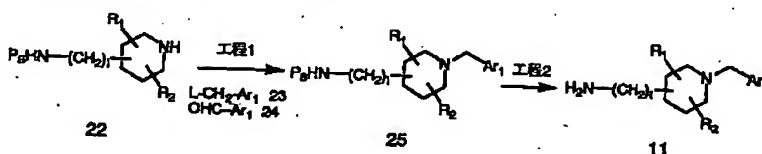
式19の $P_2$ は、窒素原子の保護基を表し、その保護基の種類、及びその導入方法は、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」に記載されている反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0051】工程1は、酢酸、硫酸、ルイス酸等の酸触媒の存在下、式19と式20を通常、1～24時間反応させることにより達成させる。反応温度は、特に限定されないが、通常、氷冷下～100℃程度である。式19と式20の混

合比率 (モル比) は、特に限定されないが、通常、1:1～1:10程度である。酸の使用量は、特に限定されないが、通常、式19に対して過剰量 (当量) を用いる。工程2は、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」に記載されている反応条件に応じて適宜行えばよい。式11は、下記の工程により製造することができる。

【0052】

【化20】



(式中、 $L$ は、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ等の脱離基、 $P_3$ は、窒素原子の保護基を表す。)

式22の $P_3$ は、窒素原子の保護基を表し、その保護基の種類、及びその導入方法は、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」に記載されている反

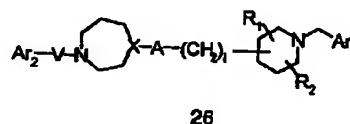
応条件に応じて適宜用いればよい。

【0053】工程1は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリルなどの溶媒中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、式22と式23を1～24時間程度反応させることにより、又は、式24と反応させた後、生成する Schiff 塩基を還元すること

より製造できる。式22と式23の混合比率(モル比)は、特に限定されないが、通常、1:1~1:3程度であり、塩基の使用量は、特に限定されないが、通常、式23に対して1~4当量程度である。反応温度は、特に限定されないが、通常、室温~加熱還流程度である。式22と式24との反応による Schiff 塩基の生成は、チタニウム(IV) イソプロポキシド、チタニウム(IV) クロリド、ボロントリフルオリド-ジエチルエーテル錯体等のルイス酸、p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、酢酸、塩酸等の酸触媒存在下、あるいはモレキュラーシーブスや水酸化カリウム等による脱水、又はディーンスターク(Dean-Stark)トラップを用いて生成する水を除去して行うのが有利である。反応温度は適宜設定されるが、室温~還流下が好ましい。また、Schiff 塩基の還元は、金属水素化錯体(水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)、又はボラン等の還元剤を加えて、-20℃から加熱還流下で行うことができる。あるいは、酢酸、塩酸等の酸の存在下又は非存在下で、還元触媒(例えば、パラジウム炭素、ラネーニッケル等)を用いて、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、常圧から50 kg/cm<sup>2</sup>の水素雰囲気下で、0~100℃の温度で反応させることによっても行うことができる。工程2は、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に記載されている反応条件に応じて適宜行えばよい。

【0054】式1中、Bが式2であり、Dの窒素原子のうち少なくとも1個がVと結合している式26:

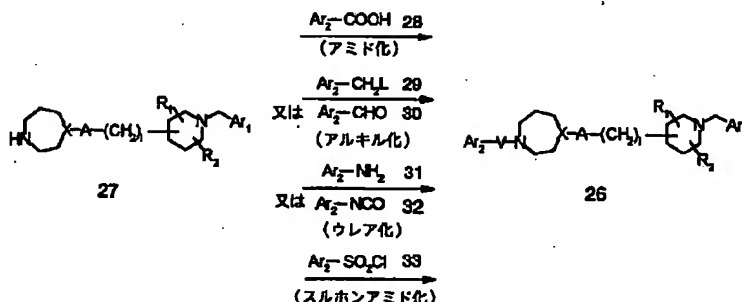
【化21】



(式中、XはNあるいはCHを表す。以下同様。)で示される化合物は、式27で示される化合物を用い、アミド化、アルキル化、ウレア化、スルホンアミド化等の反応を行うことにより合成できる。

【0055】

【化22】



(式中、Lは、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。以下同様。)

アミド化は、原料化合物27に遊離カルボン酸28又はその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸アジド、活性エステル(例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等とのエステル)、対称酸無水物、混合酸無水物(例えば、イソブチル炭酸、エチル炭酸等との混合酸無水物)等)と反応させることにより実施する。反応はジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、冷却下~加熱下、好ましくは-20℃~60℃で行う。塩基(好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン)の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利なことがある。また、遊離カルボン酸28を使用する場合には、反応の際に縮合剤、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジスクシンイミジルカルボナート、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、又はN,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾ

リジニル)ホスフィン酸クロリド等を用いるのが好ましい。更に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を加えることが反応の進行上有利なことがある。

【0056】アルキル化は、原料化合物27に炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下あるいは非存在下で、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の不活性溶媒中あるいは無溶媒で、式29で示される化合物と反応させることにより実施する。また、原料化合物27を対応するアルデヒド30と反応させ、生成する Schiff 塩基を還元することにより行うことができる。この場合、Schiff 塩基の生成は、チタニウム(IV) イソプロポキシド、チタニウム(IV) クロリド、ボロントリフルオリド-ジエチルエーテル錯体等のルイス酸、p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、酢酸、塩酸等の酸触媒存在下、あるいはモレキュラーシーブスや水酸化カリウム等による脱水、又はディーンスターク(Dean-Stark)トラップを用いて生成する水を除去して行うのが有利である。反応温度は適宜設定されるが、室温~還流下が好ましい。また、Schiff 塩基の還元は、金属水素化錯体(水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)、又はボラン等

の還元剤を加えて、 $-20^{\circ}\text{C}$ から加熱還流下で行うことができる。あるいは、酢酸、塩酸等の酸の存在下又は非存在下で、還元触媒（例えば、パラジウム炭素、ラネーニッケル等）を用いて、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、常圧から $50\text{ kg/cm}^2$ の水素雰囲気下で、 $0$ から $100^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることによって行うことができる。

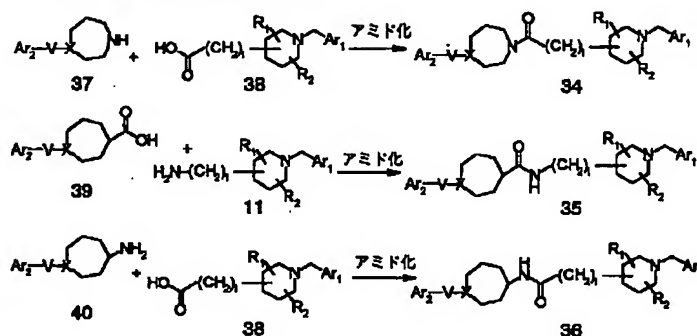
【0057】ウレア化は、原料化合物27及び31を用い、前記式6、7、8の化合物の製造法と同様にして実施することができる。あるいは原料化合物27を、カルボン酸アジド等から系内で調製されたイソシアナート32と反応させて実施することもできる。反応に際しては化合物27に

対してイソシアナート32を等量又は過剰量用いることが好ましい。

【0058】スルホンアミド化は、化合物27を塩化スルホン33と反応させて実施できる。反応は前記アミド化とはほぼ同様の条件で行われる。式1中、 $\text{A}^1$ が $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(=\text{O})-$ である式34、35、36で示される化合物は、例えば、各々式37及び式38、式39及び式11、式41及び式38で示される原料化合物を用いて、式26の製法と同様のアミド化反応により合成できる。

【0059】

【化23】

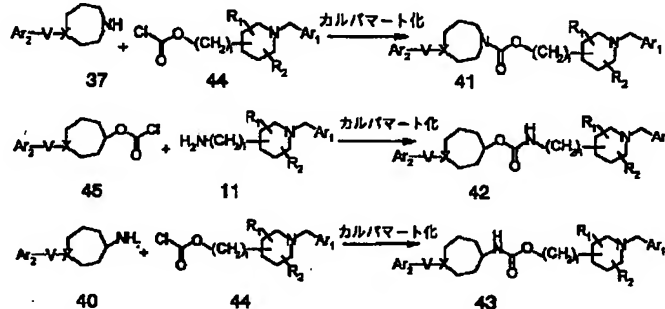


式1中、 $\text{A}^1$ が $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(=\text{O})-$ である式1、42、43で示される化合物は、例えば、各々式37と式4、式45と式11、式40と式44で示される化合物を用いる

カルバマート化反応により合成できる。

【0060】

【化24】



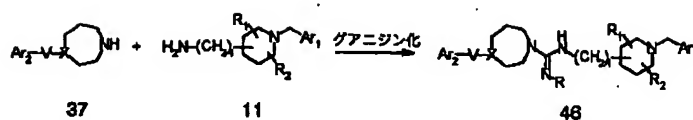
【0061】本反応は式37、式11、式40で示されるアミン誘導体と式44、式45で示されるクロロ炭酸エステル誘導体とを等量あるいは一方を過剰量用いて、反応に不活性な有機溶媒、例えばピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル等の溶媒中にて行われる。反応温度は反応誘導体の種類によって適宜選択される。また、場合によっては、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジメチルアニリン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基を添加することが、反応を促進させる上で有利な場合がある。ピリジン

は溶媒を兼ねることもできる。クロロ炭酸エステル誘導体44及び45は、対応するヒドロキシ体より、例えばComprehensive Organic Functional Group Transformation, 6, 407, 1995記載の方法に従ってトリホスゲン、ジホスゲン等のホスゲン等価体を用いて合成できる。

【0062】式1中、 $\text{A}^1$ が $-\text{C}(=\text{NR})\text{NH}-$ である式46で示される化合物は、Comprehensive Organic Functional Group Transformation, 6, 639, 1995あるいはJ. Med. Chem., 41, 271, 1998記載の方法に従って、原料化合物であるアミン体37及び11を用いて製造することができる。

【0063】

【化25】



(式中、Rは前記R<sub>5</sub>と同義である。)

また、式1中、Aが-C(=CHNO<sub>2</sub>)-NH-かつBが式2であり、Dの窒素原子のうち少なくとも1個がAと結合している化合物は、Pharmazie, 50, 12, 1995あるいはUS-5030738号公報記載の方法に従って、原料化合物であるアミン体37及び11を用いて製造することができる。

【0064】前記各製法によって得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物などの各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は、通常の造塩処理に付すことにより製造できる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各種カラムクロマトグラフィーなど、通常の化学操作を適応して行われる。

【0065】各種異性体は、異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。光学異性体は、一般的な光学分割法、例えば、分別結晶化、又はクロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性化合物を原料として製造することもできる。

【0066】式1で示される化合物の薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩、リジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン、グルタミン酸塩付加塩などが挙げられる。更に本発明は、本発明化合物(式1)及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0067】式1で示される環状含窒素誘導体又はその薬学的に許容される塩は、下記実施例において具体的に示されるように、CCR3を介するケモカインの作用を阻害する。本発明の環状含窒素誘導体又はその薬学的に許容される塩は、気管支喘息やアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎などのアレルギー性疾患の予防及び治療薬として有用である。これ以外にもCCR3を介するケモカインの関与する種々の疾患に対し、予防及び治療薬として用いることができる。

【0068】式1で示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、そのまま粉末剤として、又は適当な剤形の医薬組成物として哺乳動物に対して経口的又は非経口的(例えば経皮投与、静脈投与、直腸内投与、吸入投与など)に投与することができる。投与のための剤形としては、具体的には錠剤、散剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、坐剤な

どが挙げられる。かかる剤形は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる各種担体を含むものである。例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、無痛化剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

【0069】賦形剤としては、例えば乳糖、D-マンニトール、澱粉、ショ糖、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、澱粉、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、又はポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、D-ソルビトール、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0070】式1で示される化合物又はその薬学的に許容される塩の有効投与量及び投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質又は重篤度によっても異なるが、通常成人1日当り1~1000mg、好ましくは1~300mgを1回又は数回に分けて投与することができる。

【0071】なお、前記各剤形は式1で示される化合物又はその塩との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の治療のための有効成分を含有してもよい。例えば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、気管支拡張剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン拮抗剤、ヒスタミン拮抗剤、ヒスタミン遊離抑制剤、血小板活性化因子(PAF)拮抗剤、セロトニン拮抗剤、アデノシン受容体拮抗剤、アドレナリン $\beta$ 刺激剤、免疫抑制剤、免疫調節剤などが挙げられる。

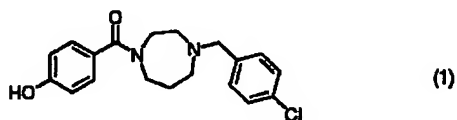
【0072】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。また、原料化合物の合成方法を参考例に示す。

参考例1 4-[4-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノール(1)

【0073】

【化26】

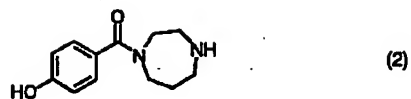


【0074】1-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン (170 mg)、4-ヒドロキシ安息香酸(104mg)をジクロロメタン(4 ml)に溶かし、Bop試薬(Aldrich、米国)(370 mg)、ジイソプロピルアミン(0.5 ml)を加えて一晩撹拌した。反応溶液に水、10%炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:エタノール=5:1)で精製すると、274 mgの4-[4-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノールが得られた(収率100%)。MS(m/z): 344(M<sup>+</sup>) IR(KBr): 3447, 1607, 1439, 1277, 1238, 1172, 1089, 847cm<sup>-1</sup> NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.70-2.00 (2H, m), 2.52-2.83 (4H, m), 3.43-3.81 (6H, m), 6.78 (2H, d, J=6.0), 7.18-7.32 (6H, m)

参考例2 4-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノール(2)

【0075】

【化27】



4-[4-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノール(260 mg)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に酢酸(1 ml)、10%パラジウムカーボン(54 mg)を加え、水素雰囲気下、一晩撹拌した。パラジウムカーボンを濾別した後、ろ液を濃縮した。残渣に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチル、更にn-ブタノールで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:1)で精製すると、53 mgの4-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノールが得られた(収率32%)。MS(m/z): 220(M<sup>+</sup>)

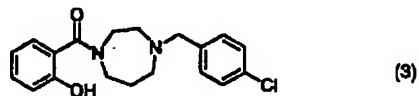
IR(neat): 3421, 1617, 1420, 1278, 1171, 1051, 849, 768cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.70-2.00 (2H, m), 2.80-3.12 (4H, m), 3.40-3.82 (4H, m), 6.75 (2H, d, J=8.2), 7.22 (2H, d, J=8.2)

参考例3 2-[4-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノール(3)

【0076】

【化28】



1-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン(165 mg)、2-ヒドロキシ安息香酸(105mg)のジクロロメタン(5 ml)溶液にBop試薬(360 mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.5 ml)を加えて一晩撹拌した。反応溶液に水、10%炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:エタノール=5:1)で精製すると、191 mgの2-[4-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノールが得られた(収率75%)。MS(m/z): 344(M<sup>+</sup>)

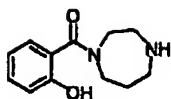
IR(KBr): 3162, 2941, 1737, 1613, 1455, 1372, 1244, 1088, 1046, 1016, 839, 755cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.94 (2H, quint, J=6.4), 2.60-2.80 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.69-3.80 (4H, m), 6.83 (1H, t, J=7.4), 6.99 (1H, d, J=8.2), 7.20-7.35 (6H, m)

参考例4 2-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノール(4)

【0077】

【化29】

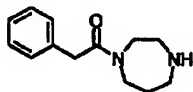


(4)

2-[4-(4-クロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル]フェノール(174 mg)のエタノール(7 ml)溶液に酢酸(1 ml)、10%パラジウムカーボン(38 mg)を加え、水素雰囲気下、一晚撹拌した。パラジウムカーボンをろ別し、ろ液を濃縮した。残渣に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチル、n-ブタノールで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=3:2)で精製すると、85 mgの2-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノールが得られた(収率77%)。MS(m/z): 220(M<sup>+</sup>)  
IR(KBr): 3437, 3257, 2927, 1619, 1472, 1449, 1370, 1292, 1268, 1244, 1223, 1121, 1034, 929, 768cm<sup>-1</sup>  
NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.91 (2H, quint, J=5.6), 2.98 (2H, t, J=5.5), 3.06 (2H, t, J=6.3), 3.60 (2H, m), 3.73 (2H, t, J=5.8), 6.87 (1H, t, J=7.4), 6.92 (1H, d, J=8.0), 7.26-7.32 (2H, m)

参考例5 1-(2-フェニルアセチル)-1,4-ジアゼパン(5)【0078】

【化30】



(5)

1,4-ジアゼパン(960 mg)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液にフェニルアセチルクロリド(0.45 ml)、ジイソプロピルエチルアミン(1.2 ml)を加え室温で一晚撹拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=6:1)で精製すると、445 mgの1-(2-フェニルアセチル)-1,4-ジアゼパンが得られた(収率60%)。MS(m/z): 218(M<sup>+</sup>)

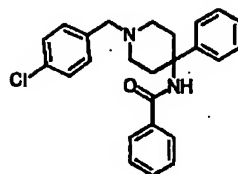
IR(KBr): 3458, 2935, 1639, 1456, 1370, 1145, 1031, 728, 698cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.81 (2H, m), 2.72-2.79 (3H, m), 2.88 (1H, t, J=5.3), 3.43-3.70 (4H, m), 3.70 (2H, s), 7.18-7.32 (5H, m)

参考例6 N-[1-(4-クロロベンジル)-4-フェニルピペリジン-4-イル]ベンズアミド(6)

【0079】

【化31】



(6)

1-(4-クロロベンジル)-4-フェニルピペリジン-4-オール(627 mg)をベンズニトリル(4 ml)に溶解し、氷冷下、酢酸(0.6ml)、硫酸(0.6ml)を加えて室温で一晚撹拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)で精製すると、673 mgのN-[1-(4-クロロベンジル)-4-フェニルピペリジン-4-イル]ベンズアミドが得られた(収率80%)。MS(m/z): 404(M<sup>+</sup>)

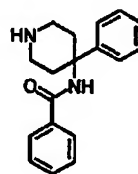
IR(neat): 3333, 3060, 2937, 2815, 1644, 1526, 1489, 1306, 1128, 1107, 999, 800, 761, 694cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.19-2.27 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=11.6), 2.50 (2H, d, J=11.6), 2.82 (2H, d, J=11.5), 3.52 (2H, s), 6.21 (1H, s), 7.22-7.35 (7H, m), 7.42-7.52 (5H, m), 7.73-7.75 (2H, m)

参考例7 N-(4-フェニルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(7)

【0080】

【化32】



(7)

N-[1-(4-クロロベンジル)-4-フェニルピペリジン-4-イル]ベンズアミド(664 mg)をエタノール(30 ml)とテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、酢酸(1 ml)、10%パラジウムカーボン(51 mg)を加え、水素雰囲気下、一晚撹拌した。パラジウムカーボンをろ別し、ろ液を濃縮した。残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=6:1)で精製すると、280 mgのN-(4-フェニルピペリジン-4-イル)ベンズアミドが得られた(収率61%)。MS(m/z): 280(M<sup>+</sup>)

IR(KBr): 3320, 2945, 1645, 1533, 1491, 1443, 1298, 1140, 1026, 757, 698cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.07-2.20 (2H, m), 2.51 (2H, d, J=11.8), 2.97-3.05 (4H, m), 6.29 (1H, s), 7.20-7.28 (2H, m), 7.34 (2H, t, J=7.1), 7.41-7.56 (4H, m), 7.78-7.81 (2H, m)

参考例8 tert-ブチル 4-(2-アセトキシベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(8)

【0081】

【化33】



tert-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(336mg)のクロロホルム(5ml)溶液にジイソプロピルエチルアミン(0.5ml)、2-(クロロメチル)フェニルアセテート(310mg)を加え室温で一晩攪拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:3)で精製すると、509mgのtert-ブチル 4-(2-アセトキシベンジル)-1,4-ジアゼパンカルボキシレートが得られた(収率67%)。

MS(m/z): 348(M<sup>+</sup>)

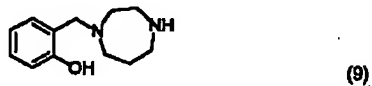
IR(neat): 2934, 1768, 1696, 1457, 1416, 1367, 1210, 1176, 1012, 755cm<sup>-1</sup>

NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45(9H, s), 1.75-1.90(2H, m), 2.29(3H, s), 2.24-2.81(4H, m), 3.37-3.59(4H, m), 3.52(2H, s), 7.01(1H, d, J=7.9), 7.20(1H, d, J=7.7), 7.26(1H, t, J=7.6), 7.41(1H, d, J=7.2)

参考例9 1-(2-ヒドロキシベンジル)-1,4-ジアゼパン(9)

【0082】

【化34】



tert-ブチル 4-(2-アセトキシベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(255mg)のジクロロメタン(6ml)溶液にトリフルオロ酢酸(1.1ml)を加え室温で一晩攪拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:1)で精製すると、249mgの1-(2-ヒドロキシベンジル)-1,4-ジアゼパンが得られた(収率69%)。MS(m/z): 206(M<sup>+</sup>)

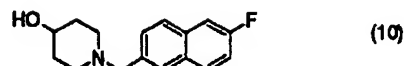
IR(neat): 3348, 2934, 2830, 1614, 1591, 1479, 1458, 1412, 1259, 1153, 1089, 1036, 848, 757cm<sup>-1</sup>

NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.82(2H, quint, J=5.8), 2.74(2H, t, J=5.0), 2.80(2H, t, J=6.0), 2.93-3.00(4H, m), 3.82(2H, s), 6.77(1H, t, J=7.4), 6.82(1H, d, J=7.2), 6.96(1H, d, J=7.4), 7.17(1H, t, J=7.2)

参考例10 1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシピペリジン(10)

【0083】

【化35】

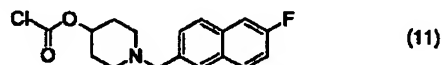


4-ヒドロキシピペリジン、アセトニトリル及びDMFの混合物に2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレン及び炭酸カリウムを加え、室温にて4時間30分攪拌した。反応を後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシピペリジンを微褐色板状晶として得た。FAB-MS: 260 (M+H)<sup>+</sup>。

参考例11 クロロギ酸[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]エステル塩酸塩(11)

【0084】

【化36】

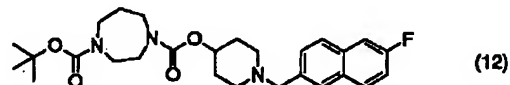


1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシピペリジンのアセトニトリル溶液に、氷冷下でトリホスゲンのアセトニトリル懸濁液を加え、0℃にて30分、次いで室温にて24時間攪拌した。反応液中に析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルにて洗浄することにより、クロロギ酸[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]エステル塩酸塩を無色粉状晶として得た。EI-MS: 321 M<sup>+</sup>。

参考例12 1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 4-[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]エステル(12)

【0085】

【化37】



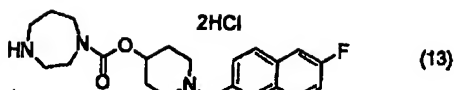
1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、トリエチルアミン及びTHFの混合物を-30℃に冷却し、クロロギ酸[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]エステル塩酸塩とTHFを順次加え、室温にて22時間攪拌した。反応を後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 4-[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]エステルを淡褐色油状物として得た。FAB-MS: 486 (M+H)<sup>+</sup>。

参考例13 1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 [1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]エステル二塩酸塩(13)

【0086】

【化38】



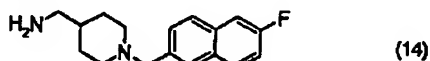


1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 4-[[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]エステルの酢酸エチル溶液に、氷冷下で4M塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、室温にて2時間30分攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 [1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]エステル二塩酸塩を微褐色固体として得た。EI-MS: 385 M<sup>+</sup>。

参考例14 4-アミノメチル-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン(14)

【0087】

【化39】

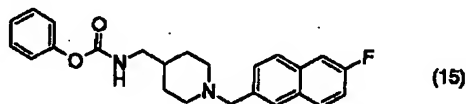


4-アミノメチルピペリジンのアセトニトリル溶液に2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレン及び炭酸カリウムを加え、室温にて4時間30分攪拌した。反応を後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、4-アミノメチル-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジンを淡褐色油状物として得た。EI-MS: 272 M<sup>+</sup>。

参考例15 [1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチルカルバミン酸フェニルエステル(15)

【0088】

【化40】

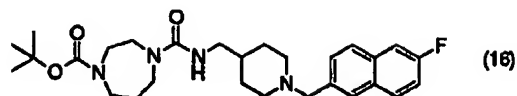


4-アミノメチル-1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン、トリエチルアミン及びTHFの混合物に、氷冷下でクロロギ酸フェニルエステルのTHF溶液を加え、室温にて3日間攪拌した。反応を後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチルカルバミン酸フェニルエステルを微褐色粉状晶として得た。FAB-MS: 393 (M+H)<sup>+</sup>。

参考例16 4-[[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]カルバモイル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(16)

【0089】

【化41】

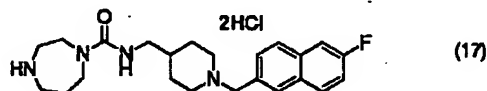


[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチルカルバミン酸フェニルエステルのアセトニトリル溶液に、1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン及びアセトニトリルの混合物を加え、室温にて19時間攪拌した。反応を後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、4-[[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]カルバモイル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを微褐色泡状物として得た。FAB-MS: 499 (M+H)<sup>+</sup>。

参考例17 N-([1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシミド二塩酸塩(17)

【0090】

【化42】

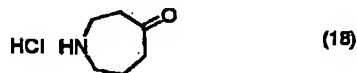


参考例13の方法と同様にして4-[[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル]カルバモイル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、N-([1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]メチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシミド二塩酸塩を微褐色固体として得た。EI-MS: 398 M<sup>+</sup>。

参考例18 アゼパン-4-オン塩酸塩(18)

【0091】

【化43】

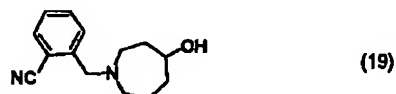


Synthetic Communications, 22: 1249, 1992記載の方法に従って、アゼパン-4-オン塩酸塩を製造した。FAB-MS: 114 (M+H)<sup>+</sup>。

参考例19 2-[(4-ヒドロキシアゼパン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル(19)

【0092】

【化44】



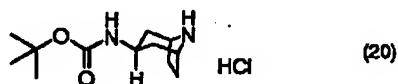
アゼパン-4-オン塩酸塩のDMF溶液に2-ブロモメチルベンゾニトリル及び炭酸カリウムを加え、室温にて15時間攪拌した。反応を後処理して得られた粗生成物をメタノ

ールに溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温にて1時間攪拌した。反応を後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、2-[(4-ヒドロキシアゼパン-1-イル)メチル]ベンゾニトリルを淡褐色油状物として得た。FAB-MS:231 (M+H)<sup>+</sup>。

**参考例20** (exo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル塩酸塩(20)

【0093】

【化45】

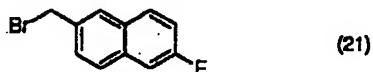


Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 19: 105, 1984記載の方法に従って製造した(exo-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルをエタノール及びメタノールの混合溶液に溶解した後、水酸化パラジウムを加え、水素雰囲気下、接触水素還元を行った。反応を後処理することにより(exo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル塩酸塩を無色固体として得た。FAB-MS:227 (M+H)<sup>+</sup>。

**参考例21** 2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレン(21)

【0094】

【化46】

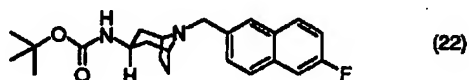


市販の2-フルオロ-6-メチルナフタレンを原料として用い、EP-0351194号公報記載の方法に従って、2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレンを製造した。

**参考例22** [exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(22)

【0095】

【化47】

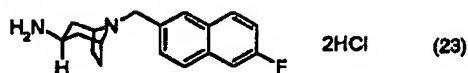


(exo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル塩酸塩をアセトニトリルとDMFの混合溶液に溶解し、2-ブロモメチル-6-フルオロナフタレン及び炭酸カリウムを加え、室温にて20時間攪拌した。反応を後処理することにより[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステルを淡黄色油状物として得た。FAB-MS:385 (M+H)<sup>+</sup>。

**参考例23** exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン二塩酸塩(23)

【0096】

【化48】

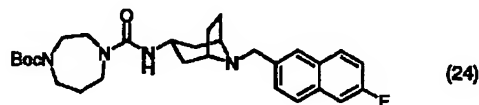


[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステルを酢酸エチル中、4M塩化水素-酢酸エチル溶液で処理することにより、exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン二塩酸塩を無色固体として得た。FAB-MS:285 (M+H)<sup>+</sup>。

**参考例24** 4-[(exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバモイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(24)

【0097】

【化49】



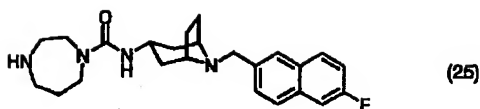
exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン(4.00g)、炭酸水素ナトリウム(2.37g)、クロロギ酸-4-ニトロフェニル(2.98g)をジクロロメタン(120ml)に加え、室温下2時間攪拌した。氷冷後、反応溶液に1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.6ml)、トリエチルアミン(3.9ml)を加え、室温下3時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製すると、6.98gの4-[(exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバモイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルが得られた(収率97%)。MS(m/z): 510 (M<sup>+</sup>) IR(KBr): 2930, 1688, 1626, 1533, 1480, 1416, 1365, 1246, 1169cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45(9H, s), 1.40-1.93(8H, m), 2.05-2.15(2H, m), 3.20-3.55(10H, m), 3.66(2H, s), 4.00-4.16(2H, m), 7.25-7.28(1H, m), 7.43(1H, dd, J=10.2, 2.4), 7.57(1H, d, J=8.7), 7.72-7.82(3H, m)

**参考例25** N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(25)

【0098】

【化50】



4-[(exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバモイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(6.97g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(15ml)を加え室温で90分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、10%炭酸カリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると、5.24gのN-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミドが得られた(収率94%)。MS(m/z): 410 (M<sup>+</sup>)

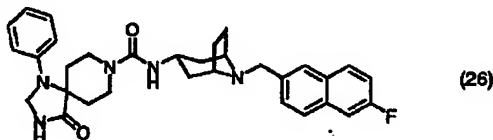
IR(KBr): 2931, 1618, 1543, 1405, 1307, 1227, 1139 cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43-2.15(10H, m), 2.82-2.95(4H, m), 3.22-3.27(2H, m), 3.40-3.46(4H, m), 3.66(2H, s), 4.00-4.15(2H, m), 7.21-7.28(1H, m), 7.43(1H, dd, J=10.2, 2.7), 7.73(1H, d, J=8.1), 7.72-7.81(3H, m)

**実施例1** N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-イルカルボキサミド(26)

【0099】

【化51】



アルゴン雰囲気下、exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン(163.0 mg)をクロロホルム(8 ml)に溶解し、クロロギ酸4-ニトロフェニル(124 mg)、炭酸水素ナトリウム(80 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン(133 mg)、トリエチルアミン(0.25 ml)のクロロホルム(10 ml)溶液を加え、更に一晩攪拌した。反応溶液に水、10%炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=25:1)で精製すると、305 mgのN-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-イルカルボキサミドが得られた(収率98%)。MS(m/z): 541(M<sup>+</sup>)

IR(KBr): 3325, 2926, 1709, 1620, 1540, 1507, 1377,

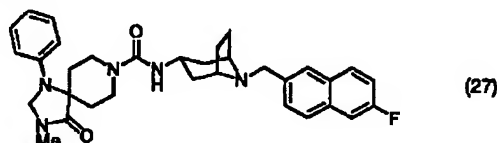
1244, 870, 746 cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.54-2.12(10H, m), 2.55(2H, dt, J=12.6, 3.5), 3.30(2H, s), 3.61(2H, dt, J=12.6, 2.5), 3.69(2H, s), 3.61(1H, m), 4.40(1H, d, J=7.7), 4.71(2H, s), 6.32(1H, s), 6.70(2H, d, J=8.0), 6.84(1H, t, J=7.4), 7.21-7.27(3H, m), 7.45(1H, dd, J=9.5, 2.2), 7.59(1H, d, J=9.5), 7.73-7.78(3H, m)

**実施例2** N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-3-メチル-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド(27)

【0100】

【化52】



アルゴン雰囲気下、exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン(45 mg)をジクロロメタン(3.5 ml)に溶解し、クロロギ酸4-ニトロフェニル(36 mg)、炭酸水素ナトリウム(33 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に3-メチル-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン(37 mg)、トリエチルアミン(0.10 ml)のクロロホルム(5 ml)溶液を加え、更に一晩攪拌した。反応溶液に水、10%炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:2)で精製すると、60 mgのN-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-3-メチル-4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミドが得られた(収率68%)。MS(m/z): 555(M<sup>+</sup>)

IR(KBr): 3303, 2953, 1705, 1619, 1548, 1505, 1374, 1286, 1245, 1052, 874, 747 cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51-2.17(8H, m), 2.56(2H, dt, J=13.4, 4.4), 3.01(2H, s), 3.27(2H, s), 3.62-3.85(6H, m), 4.13(1H, m), 4.32(1H, d, J=8.8), 4.68(2H, s), 6.7(2H, d, J=8.0), 6.82(1H, t, J=7.4), 7.20-7.26(3H, m), 7.42(1H, dd, J=9.9, 3.0), 7.57(1H, d, J=8.2), 7.72-7.77(3H, m)

**実施例3** N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(28)

【0101】

【化53】



アルゴン雰囲気下、exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン(50 mg)をクロロホルム(3 ml)に溶解し、クロロギ酸4-ニトロフェニル(38 mg)、炭酸水素ナトリウム(30 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に4-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノール(46 mg)、トリエチルアミン(0.1 ml)のクロロホルム(3 ml)溶液を加え、更に一晩攪拌した。反応溶液に水、10%炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製すると、69 mgのN-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミドが得られた(収率74%)。MS(m/z): 530(M<sup>+</sup>)

IR(KBr): 3375, 2947, 1612, 1535, 1478, 1429, 1273, 1243, 1170, 847, 765cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22-2.10 (10H, m), 3.24 (2H, s), 3.35-4.38 (8H, m), 3.65 (2H, s), 6.73 (2H, d, J=8.5), 7.18 (2H, d, J=8.5), 7.22-7.24 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=9.9), 7.56 (1H, d, J=8.5), 7.72-7.80 (3H, m)

**実施例4** N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(2-ヒドロキシベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(29)

【0102】

【化54】



アルゴン雰囲気下、exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン(38 mg)をクロロホルム(3 ml)に溶解し、クロロギ酸4-ニトロフェニル(30 mg)、炭酸水素ナトリウム(20 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に2-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェノール(30 mg)、トリエチルアミン(0.1 ml)のクロロホルム(4 ml)溶液を加え、更に一晩攪拌した。反応溶液に水、10%炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=1

0:1)で精製すると、70 mgのN-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(2-ヒドロキシベンゾイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミドが得られた(収率100%)。MS(m/z): 530(M<sup>+</sup>)

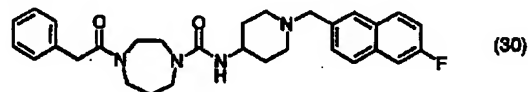
IR(KBr): 3437, 2944, 1736, 1618, 1538, 1480, 1449, 1299, 758cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41-2.20 (8H, m), 3.24 (2H, s), 2.48 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=5.8), 3.66 (2H, s), 3.68 (2H, t, J=6.0), 3.81 (2H, t, J=6.0), 4.04 (1H, m), 6.85 (1H, t, J=7.7), 6.98 (1H, d, J=8.5), 7.21-7.33 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J=10.1, 2.4), 7.57 (1H, d, J=9.3), 7.72-7.81 (3H, m)

**実施例5** N-[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]-4-(2-フェニルアセチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(30)

【0103】

【化55】



アルゴン雰囲気下、1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イルアミン(56 mg)をクロロホルム(3 ml)に溶解し、クロロギ酸4-ニトロフェニル(37 mg)、炭酸水素ナトリウム(30 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1-(2-フェニルアセチル)-1,4-ジアゼパン(48 mg)、トリエチルアミン(0.1 ml)のクロロホルム(3 ml)溶液を加え、更に一晩攪拌した。反応溶液に水、10%炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)で精製すると、67 mgのN-[1-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル]-4-(2-フェニルアセチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミドが得られた(収率62%)。MS(m/z): 502(M<sup>+</sup>)

IR(KBr): 3331, 2924, 1638, 1618, 1533, 1482, 1456, 1229, 1145, 1081, 873, 729cm<sup>-1</sup>

NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30-1.70 (4H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=10.7), 2.83 (2H, d, J=11.0), 3.22 (2H, q, J=7.4), 3.41-3.54 (4H, m), 3.62 (2H, s), 3.67-3.73 (4H, m), 4.18 (1H, m), 7.21-7.33 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.9, 2.5), 7.50 (1H, d, J=8.0), 7.72-7.81 (3H, m)

**実施例6** 4-ベンゾイルアミノ-N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド(31)

【0104】

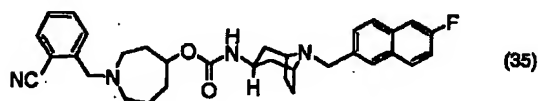


MS 514 (M+H)<sup>+</sup>NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.63 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.64 (1H, d, J=8.0 Hz)

**実施例10** (±)-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバミン酸[1-(2-シアノベンジル)アゼパン-4-イル]エステル(35)

【0108】

【化60】



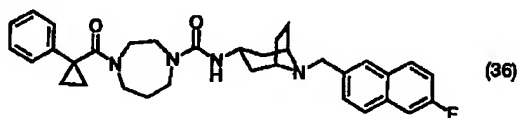
2-[(4-ヒドロキシアゼパン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル231mgとアセトニトリル2mlの混合物に、氷冷下、炭酸ビス(トリクロロメチル)エステル152mgとアセトニトリル2mlの混合物を加え、室温にて12時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をTHF10mlに溶解し、氷冷下、exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアミン二塩酸塩376mg及びトリエチルアミン0.49mlを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=1/99~2/98)で精製することにより、(±)-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]カルバミン酸[1-(2-シアノベンジル)アゼパン-4-イル]エステル260mgを淡黄色油状物として得た。FAB-MS: 541 (M+H)<sup>+</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.68 (2H, s), 3.80 (2H, s), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz)

**実施例11** N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(1-フェニルシクロプロパンカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(36)

【0109】

【化61】



アルゴン雰囲気下、1-フェニル-1-シクロプロパンカルボン酸(49mg)をジクロロメタン(4ml)に溶解し、オキザリルクロリド(0.03ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣にジクロロメタン(4ml)、N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(80mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.3ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に10%炭酸カ

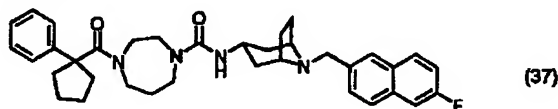
リウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)で精製すると、105mgのN-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(1-フェニルシクロプロパンカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミドが得られた。(収率63%)。MS(m/z): 555((M+1)<sup>+</sup>)

IR(neat): 3463, 3364, 2947, 1622, 1532, 1481, 1426, 1246, 700cm<sup>-1</sup>NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13(2H, s), 1.19-2.10(13H, m), 2.87(1H, m), 3.14(1H, t, J=7.0), 3.19(2H, s), 3.41(1H, m), 3.38-3.51(4H, m), 3.58-3.70(2H, m), 3.90-4.11(2H, m), 7.18-7.26(6H, m), 7.39(1H, dd, J=9.6, 2.3), 7.53(1H, d, J=9.1), 7.68-7.77(3H, m)

**実施例12** N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(1-フェニルシクロペンタンカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(37)

【0110】

【化62】



アルゴン雰囲気下、1-フェニル-1-シクロペンタンカルボン酸(56mg)をジクロロメタン(4ml)に溶解し、オキザリルクロリド(0.03ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣にジクロロメタン(4ml)、N-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(80mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.4ml)を加え、一晩攪拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をアミン用クロマトレックスカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)で精製すると、118mgのN-[exo-8-[(6-フルオロナフタレン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-(1-フェニルシクロペンタンカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミドが得られた。(収率69%)。MS(m/z): 583((M+1)<sup>+</sup>)

IR(neat): 3363, 2951, 1621, 1531, 1617, 1478, 1229, 869, 700cm<sup>-1</sup>NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91-2.13(16H, m), 2.33(2H, br s), 2.53(1H, brs), 3.02-3.21(3H, m), 3.19(2H, s), 3.28(1H, s), 3.39(2H, s), 3.62(2H, s), 4.00(2H, m), 7.12-7.31(6H, m), 7.38(1H, dd, J=9.6, 2.5), 7.53(1H, m), 7.68-7.80(3H, m)

【0111】実施例13 ヒトCCR3発現細胞 (CCR3/B300-19細胞) を用いた細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度評価  
1%のウシ胎児血清を含むRPMI 1640培地に蛍光指示薬であるfura-2 AM (株) 同仁化学研究所) を最終濃度が5 $\mu\text{M}$ となるように添加した溶液を作製し、 $1 \times 10^7$  cells/mlとなるように、ヒトCCR3を形質転換させたB300-19細胞 (Cell第27巻、381-390頁、1981年) を懸濁した。37℃にて、30分間静置することにより細胞内にfura-2 AMを取り込ませた後、0.1%のウシ血清アルブミンを含むbasic salt solution (5.4mM KCl、130mM NaCl、2.5mM  $\text{CaCl}_2$ 、1mM  $\text{MgCl}_2$ 、5.5mM glucose、20mM HEPES、pH7.4) にて2回洗浄し、 $2 \times 10^6$  cells/mlとなるように再懸濁した。細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) の測定は、CAF-110 (日本分光 (株)) を用いて行った。細胞懸濁液に最終濃度が50 ng/mlとなるようにhuman eotaxin (Peptrotech Inc., USA) を添加すると、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加が観察された。human eotaxinを添加する1分前に被験化合物を添加し、human eotaxinによる $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加に対する影響を測定

することで、被験化合物のCCR3阻害活性を $\text{IC}_{50}$  値 (human eotaxinを添加することにより生じる $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加を50%抑制する濃度) で示した。表23に代表的な化合物の阻害活性を示した。

【0112】

【表23】

化合物番号	阻害活性 ( $\text{IC}_{50}$ : $\mu\text{M}$ )
26	0.07
28	0.44
31	1.54

【0113】

【発明の効果】本発明の化合物は、医薬製剤の活性成分として有用である。特にCCR3拮抗作用を有するため、CCR3の関与する喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、慢性副鼻腔炎、潰瘍性大腸炎、クローン病等のアレルギー性疾患、又は自己免疫疾患等、ならびにHIV感染とそれに伴う脳炎、及び痴呆等の予防、治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーム (参考)
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	
27/16		27/16	
37/08		37/08	
C 0 7 D 471/08		C 0 7 D 471/08	
519/00	3 1 1	519/00	3 1 1
(72) 発明者 今岡 孝之	神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内	(72) 発明者 井波 寛	茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
(72) 発明者 金枝 正敦	神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内	(72) 発明者 窪田 浩一	茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
(72) 発明者 金子 正之	神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内	(72) 発明者 宝方 達昭	茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
(72) 発明者 舟橋 美由紀	神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内	(72) 発明者 竹内 誠	茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
(72) 発明者 小園 秀樹	神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内	F ターム (参考)	4C063 BB09 CC36 DD10 EE01
(72) 発明者 森平 浩一郎	茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内		4C065 AA09 AA16 BB04 BB06 CC01
			DD01 DD03 EE02 HH09 JJ01
			JJ06 KK01 KK09 LL01 LL04
			PP03 PP08 PP12
			4C072 MM02 UU01
			4C086 AA01 AA02 AA03 BC54 CB05
			GA07 MA01 MA04 NA14 ZA34
			ZA59 ZA89 ZB11 ZB13